



(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)



1-0025040

(51)⁷ A61K 31/444; C07D 519/00; C07D 471/10; C07D 498/10; A61K 31/55; A61P 25/00 (13) B

(21) 1-2016-03891

(22) 19/03/2015

(86) PCT/GB2015/050807 19/03/2015

(87) WO2015/140559 24/09/2015

(30) 1404922.5 19/03/2014 GB

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/04/2017 349A

(73) HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (GB)

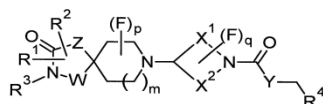
BioPark, Broadwater Road, Welwyn Garden City Hertfordshire, AL7 3AX, United Kingdom

(72) CONGREVE, Miles Stuart (GB); BROWN, Giles Albert (GB); TEHAN, Benjamin Gerald (AU); PICKWORTH, Mark (GB); CANSFIELD, Julie Elaine (GB).

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

(54) CHẤT CHỦ VẬN CỦA THỤ THỂ MUSCARIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT CHỦ VẬN NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất là chất chủ vận của thụ thể muscarin M₁ và có thể được dùng để điều trị bệnh gián tiếp do thụ thể muscarin M₁ gây ra. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này để dùng trong việc điều trị bệnh. Các hợp chất theo sáng chế có công thức sau đây:



trong đó m, p, q, W, Z, Y, X¹, X², R¹, R², R³ và R⁴ được xác định như đã nêu trong bản mô tả này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm bao gồm các hợp chất có hai vòng bắc cầu, muối của chúng, các dược phẩm chứa chúng và các hợp chất đã nêu để sử dụng trong việc điều trị bệnh ở cơ thể người. Cụ thể, sáng chế đề xuất nhóm bao gồm các hợp chất, là các chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 và/hoặc thụ thể M_4 , và do đó nhóm này có thể được dùng để điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn về nhận thức và các bệnh khác do các thụ thể muscarin M_1/M_4 gián tiếp gây ra, cũng như việc điều trị hoặc làm giảm đau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể axetylcholin muscarin (muscarinic acetylcholine receptor - mAChR) là các thành viên của siêu họ thụ thể liên hợp với protein G mà gián tiếp gây ra hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh axetylcholin ở cả hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên. Năm kiểu phụ mAChR đã được tách dòng, từ M_1 đến M_5 . mAChR M_1 chủ yếu được biểu hiện sau khớp thần kinh trong vỏ não, vùng hải mã, thể vân và đồi não; mAChR M_2 được định vị chủ yếu ở thân não và đồi não, mặc dù có cả ở vỏ não, hải mã và thể vân nơi chúng nằm trên các đầu tận cùng của khớp thần kinh axetylcholin (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol). Tuy nhiên, mAChR M_2 còn được biểu hiện ngoại biên trên mô tim (nơi chúng gián tiếp gây ra sự phân bố dây thần kinh mê tẩu ở tim) và ở cơ trơn và tuyến ngoại tiết. mAChR M_3 được biểu hiện ở mức độ tương đối thấp ở hệ thần kinh trung ương (CNS) song được biểu hiện rộng rãi ở cơ trơn và các mô tuyến như tuyến mồ hôi và tuyến nước bọt (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol).

Các thụ thể muscarin ở hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là mAChR M_1 , đóng vai trò quan trọng trong việc gián tiếp gây ra quá trình xử lý nhận thức bậc cao. Các bệnh liên quan đến hiện tượng suy giảm nhận thức, như bệnh Alzheimer, thường kèm theo hiện tượng mất tế bào thần kinh tác động kiểu cholin ở phần nền của não trước (Whitehouse et al., 1982 Science). Ở bệnh tâm thần phân liệt, mà cũng được đặc trưng bởi hiện tượng suy giảm nhận thức, mật độ mAChR bị giảm ở vỏ não vùng trán phía trước, hải mã và nhân đuôi nhân bèo của đối tượng bị mắc bệnh tâm thần phân liệt (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry). Hơn thế nữa, ở các mô hình động vật, sự phong bế hoặc

thương tổn ở chu trình tác động kiểu cholin dẫn đến thiếu vắng nhận thức sâu sắc và đã thấy các chất đối kháng mAChR không chọn lọc gây ra tác dụng khiến nhân cách như bị loạn tâm thần ở bệnh nhân tâm thần. Việc điều trị thay thế tác dụng của cholin chủ yếu dựa trên việc sử dụng các chất ức chế axetylcholinesteraza để ngăn ngừa sự phân hủy của axetylcholin nội sinh. Các hợp chất này đã thể hiện hiệu quả đối với hiện tượng giảm nhận thức triệu chứng ở giai đoạn lâm sàng, nhưng lại gây ra các tác dụng phụ hạn chế liều do kích thích các mAChR M₂ và M₃ ngoại biên kể cả nhu động ruột-dạ dày bị xóa trộn, nhịp tim chậm, chứng buồn nôn và nôn (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmin.html>).

Các nỗ lực đột phá tiếp theo đã nhằm đến việc xác định các chất chủ vận trực tiếp của mAChR M₁ để nhằm làm tăng chức năng nhận thức. Các nỗ lực này dẫn đến việc xác định loại chất chủ vận, được minh họa bằng ví dụ là các hợp chất như xanomelin, AF267B, sabcomelin, milamelin và cevimelin. Nhiều hợp chất này đã được thấy là có hiệu quả cao ở các mô hình tiền lâm sàng về nhận thức ở cả động vật gặm nhấm và/hoặc các động vật linh trưởng không phải là người. Đã thấy rằng milamelin có hiệu quả đối với sự thiếu vắng do scopolamin gây ra về trí nhớ làm việc và trí nhớ không gian ở động vật gặm nhấm; sabcomelin thể hiện hiệu quả trong nhiệm vụ phân biệt đối tượng thị giác ở khỉ đuôi sóc và xanomelin đảo ngược do chất đối kháng mAChR gây ra thiếu vắng hành vi nhận thức ở mô hình né tránh thụ động.

Bệnh Alzheimer (AD) là rối loạn thoái hóa thần kinh phổ biến nhất (26,6 triệu người trên toàn thế giới trong năm 2006 mắc phải) mà tác động đến người già, gây ra hiện tượng mất trí nhớ sâu sắc và rối loạn chức năng nhận thức. Việc nghiên cứu nguyên nhân bệnh này là phức tạp, nhưng được đặc trưng bởi hai di chứng chuẩn ở não: hiện tượng kết tập của nhiều mảng tinh bột, cấu thành chủ yếu bởi amyloid- β peptit (A β), và mớ rối sợi thần kinh, tạo được bởi các protein tau đã được siêu phosphoryl hóa. Sự tích tụ A β được xem là dấu hiệu trung tâm trong tiến triển của AD và, do đó, nhiều phép điều trị giả định để điều trị AD hiện hướng đến việc ức chế sản xuất A β . A β thu được từ sự phân cắt phân giải protein đối với protein tiền chất dạng tinh bột (amyloid precursor protein - APP) liên kết màng. APP được xử lý theo hai chu trình, không sinh kết lắng dạng tinh bột và sinh kết lắng dạng tinh bột. Sự phân cắt APP bằng γ -secretaza là chung cho cả hai chu trình, nhưng ở chu trình đầu APP được phân cắt bởi α -secretaza để tạo ra APP α hòa tan. Vị trí phân cắt nằm ở trình tự A β , nhờ đó tránh được sự hình thành nó.

Tuy nhiên, theo chu trình sinh kết lắng dạng tinh bột, APP được phân cắt bởi β -secretaza để tạo ra APP β hòa tan và cả A β . Các thử nghiệm *in vitro* đã cho thấy rằng các chất chủ vận của mAChR có thể thúc đẩy việc xử lý APP theo chu trình không sinh kết lắng dạng tinh bột hòa tan. Các thử nghiệm *in vivo* cho thấy rằng chất chủ vận của mAChR, là AF267B, làm thay đổi bệnh lý học kiểu bệnh ở con chuột biến đổi gen 3xTgAD, là mô hình về các thành phần khác nhau của bệnh Alzheimer (Caccamo et al., 2006 Neuron). Cuối cùng, đã thấy rằng chất chủ vận của mAChR là cevimeline làm giảm một chút, nhưng đáng kể, nồng độ của A β trong dịch não tủy ở bệnh nhân Alzheimer, do đó thể hiện hiệu quả tiềm năng trong việc cải biến bệnh (Nitsch et al., 2000 Neurol).

Hơn nữa, các nghiên cứu tiền lâm sàng đã gợi ý rằng các chất chủ vận của mAChR thể hiện biên dạng kiểu chống loạn tâm thần không điển hình ở một loạt mô hình tiền lâm sàng. Chất chủ vận của mAChR, xanomelin, đảo ngược nhiều tập tính do dopamin, bao gồm vận động do amphetamin gây ra ở chuột to, leo trèo do apomorphin gây ra ở chuột nhắt, hiện tượng quay ở con chuột to bị tổn thương một phía do 6-OH-DA do chất chủ vận của dopamin gây ra và tình trạng không ngừng vận động do amphetamin gây ra ở khỉ (không bao gồm trách nhiệm của EPS). Còn thấy rằng nó ức chế đốt cháy tế bào do dopamin A10, chứ không ức chế A9, và lắng tránh có điều kiện và gây biểu hiện c-fos trong vỏ não phần trước trán và nhân accumbens, nhưng không ở thỏ vằn ở chuột to. Các dữ liệu này gợi ý về biên dạng kiểu chống loạn tâm thần không điển hình (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev). Các thụ thể muscarin còn liên quan đến sinh học thần kinh của hiện tượng nghiện. Các tác dụng tăng cường của cocain và các chất gây nghiện khác gián tiếp do hệ dopamin viên giữa nơi mà các nghiên cứu về tập tính và các nghiên cứu về hóa học thần kinh đã cho thấy rằng các kiểu phụ của thụ thể axetylcholin muscarin đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh dẫn truyền thần kinh nhờ dopamin. Ví dụ, chuột nhắt M(4) (-/-) thể hiện tập tính xuất phát từ sự đền ơn gia tăng đáng kể do tiếp xúc với cocain (Schmidt et al Psychopharmacology (2011) Aug; 216(3):367-78). Hơn thế nữa, đã thấy rằng xanomelin phong bế tác dụng của cocain ở các mẫu này.

Các thụ thể muscarin còn tham gia vào việc kiểm soát vận động và có tiềm năng là cách điều trị mới đối với rối loạn vận động như bệnh Parkinson, ADHD, bệnh Huntingdon, hội chứng Tourette và các hội chứng khác liên quan đến rối loạn chức năng sinh dopamin như yếu tố sinh bệnh cơ bản gây ra bệnh.

Xanomelin, sabcomelin, milamelin và cevimelin đã được xúc tiến trong các giai đoạn phát triển lâm sàng khác nhau để điều trị bệnh Alzheimer và/hoặc bệnh tâm thần phân liệt. Các nghiên cứu lâm sàng pha II với xanomelin đã thể hiện hiệu quả của nó đối với các triệu chứng nhận thức khác nhau, bao gồm hiện tượng nhiễu loạn về tập tính và ảo giác liên quan đến bệnh Alzheimer (Bodick et al., 1997 Arch Neurol). Hợp chất này còn được đánh giá trong nghiên cứu pha II quy mô nhỏ ở bệnh tâm thần phân liệt và làm giảm đáng kể về các triệu chứng tích cực và tiêu cực so với đối chứng thuốc vờ (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Tuy nhiên, trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, xanomelin và các chất chủ vận của mAChR có liên quan khác thể hiện biên độ an toàn không thể chấp nhận về các tác dụng phụ sinh axetylcholin, bao gồm buồn nôn, đau dạ dày-ruột, bệnh tiêu chảy, toát mồ hôi (thoát mồ hôi quá mức), tiết quá nhiều nước bọt (tiết nước bọt quá mức), ngất và nhịp tim chậm.

Các thụ thể muscarin liên quan đến đau trung tâm và đau ngoại biên. Đau có thể chia thành ba loại khác nhau: cấp tính, do bệnh viêm, và do bệnh thần kinh. Đau cấp tính là chức năng bảo vệ quan trọng trong việc giữ cho cơ thể an toàn khỏi các kích thích mà có thể gây ra hiện tượng phá hủy mô nhưng cần có cơ chế kiểm soát cơn đau sau phẫu thuật. Đau do bệnh viêm có thể xảy ra vì nhiều lý do bao gồm hiện tượng phá hủy mô, đáp ứng tự miễn dịch, và sự xâm chiếm của nguồn bệnh và được gây ra bởi hoạt động của các chất trung gian gây viêm như neuropeptit và prostaglandin mà gây ra bệnh viêm tế bào thần kinh và đau. Đau do bệnh thần kinh liên quan đến cảm giác đau bất thường đối với kích thích không gây đau. Đau do bệnh thần kinh liên quan đến nhiều bệnh/chấn thương khác nhau như tổn thương tủy sống, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường (bệnh thần kinh do bệnh đái tháo đường gây ra), nhiễm virus (như bệnh HIV hoặc bệnh herpes). Đây cũng là đặc điểm chung ở bệnh ung thư vừa là hệ quả của bệnh hoặc vừa là tác dụng phụ của hóa trị liệu. Đã thấy rằng việc hoạt hóa các thụ thể muscarin làm giảm đau đối với nhiều trạng thái đau thông qua sự hoạt hóa các thụ thể ở tủy sống và trung tâm đau cao hơn ở não. Đã thấy rằng hiện tượng tăng lượng axetylcholin nội sinh thông qua các chất ức chế axetylcholinesteraza, sự hoạt hóa trực tiếp các thụ thể muscarin bằng các chất chủ vận hoặc các chất điều biến dị lập thể có hoạt tính giảm đau. Trái lại, sự phong tỏa các thụ thể muscarin bằng các chất đối kháng hoặc bằng cách sử dụng chuột nhắt đã xử lý di truyền để không biểu hiện làm tăng mức độ nhạy đối với

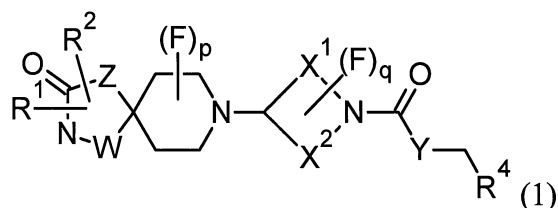
cảm giác đau. Bằng chứng về vai trò của thụ thể M_1 ở cơn đau đã được D. F. Fiorino và M. Garcia-Guzman xem xét tổng quan vào năm 2012.

Gần đây, một số ít hợp chất đã được xác định thể hiện mức độ chọn lọc gia tăng đối với kiểu phụ mAChR M_1 so với các kiểu phụ mAChR đã được biểu hiện ngoại vi (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett). Cho dù mức độ chọn lọc tăng so với kiểu phụ mAChR M_3 , một vài hợp chất trong số các hợp chất này vẫn giữ được hoạt tính chủ vận đáng kể đối với cả kiểu phụ này và kiểu phụ mAChR M_2 . Trong bản mô tả này, một loạt hợp chất mà thể hiện một cách bất ngờ mức độ chọn lọc đối với các kiểu phụ thụ thể mAChR M_1 và/hoặc M_4 cao hơn đối với các kiểu phụ M_2 và M_3 được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có hoạt tính làm các chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 hoặc M_1 và M_4 . Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất các hợp chất mà thể hiện mức độ chọn lọc đối với thụ thể M_1 hơn so với các kiểu phụ thụ thể M_2 và M_3 . Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Theo đó, theo phương án thứ nhất (phương án 1.1), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối của nó, trong đó:

p bằng 0, 1 hoặc 2;

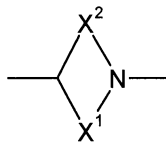
q bằng 0, 1 hoặc 2;

W là C;

Z là CH_2 , O hoặc S;

Y là O, S hoặc CH_2 ;

X^1 và X^2 là các nhóm hydrocarbon no cùng nhau bao gồm tổng cộng năm đến chín nguyên tử cacbon và cùng nhau liên kết sao cho gốc:



tạo ra hệ nhân hai vòng bắc cầu;

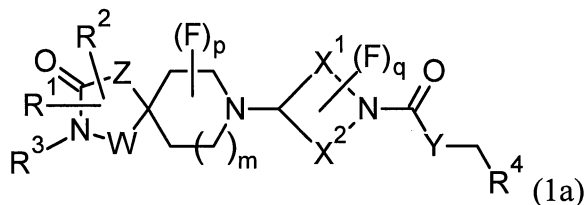
R^1 có thể là H, halo, CN, OH, C_{1-3} alkoxy, NH_2 , C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, CH_2-W^a trong đó W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, NR^5R^6 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, $NR^7CONR^5R^6$, NR^7COOR^5 , $OCONR^5R^6$, SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 ; SO_3R^5 ;

R^2 là H;

R^4 có thể là H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkynyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkenyl tùy ý được thế;

R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (1a) mà không phải một phần thuộc sáng chế:



hoặc muối của nó, trong đó:

m bằng 1 hoặc 2

p bằng 0, 1 hoặc 2;

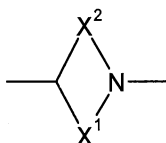
q bằng 0, 1 hoặc 2;

W là C hoặc N;

Z là CH_2 , N, O hoặc S;

Y là N, O, S hoặc CH_2 ;

X^1 và X^2 là các nhóm hydrocacbon no cùng nhau bao gồm tổng cộng năm đến chín nguyên tử cacbon và cùng nhau liên kết sao cho gốc:



tạo ra hệ nhân hai vòng bắc cầu;

R^1 có thể là H, halo, CN, OH, C_{1-3} alkoxy, NH_2 , nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm tùy ý được thế mà một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, W^a hoặc CH_2-W^a mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, NR^5R^6 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, $NR^7CONR^5R^6$, NR^7COOR^5 , ONR^5R^6 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 ; SO_3R^5 ;

R^2 có thể độc lập là H, halo, CN, OH, C_{1-3} alkoxy, NH_2 , nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm tùy ý được thế mà một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, W^a hoặc CH_2-W^a mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, NR^5R^6 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, $NR^7CONR^5R^6$, NR^7COOR^5 , ONR^5R^6 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 ; hoặc R^1 và R^2 hoặc R^3 và R^2 cùng nhau tạo ra xycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhân heteroxycloalkyl;

R^3 có thể độc lập là H, OH, nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm tùy ý được thế mà một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, W^a hoặc CH_2-W^a mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; hoặc R^3 và R^2 cùng nhau tạo ra xycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhân heteroxycloalkyl;

R^4 có thể là H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkynyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkenyl tùy ý được thế;

R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl.

Hợp chất cụ thể và hợp chất được ưu tiên có công thức (1) hoặc công thức (1a) như được xác định theo các phương án từ 1.2 đến 1.66 dưới đây:

1.2 Hợp chất theo phương án 1.1, trong đó R^1 là H hoặc nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm chứa 0, 1 hoặc 2 đa liên kết cacbon-cacbon, trong đó nhóm hydrocacbon tùy ý được thế bằng một đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.3 Hợp chất theo phương án 1.1 hoặc phương án 1.2, trong đó R^1 được chọn từ H; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; và các nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm bao gồm hoặc chứa C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm C_{5-6} xycloalkenyl; mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm tùy ý được thế bằng một

đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.4 Hợp chất theo phương án 1.1, trong đó R^1 là nhóm W^a hoặc CH_2-W^a mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc R^1 và R^2 được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân, mà có thể được ngưng tụ hoặc có thể là vòng xoắn.

1.5 Hợp chất theo phương án 1.1, trong đó R^1 là NR^5R^6 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, $NR^7CONR^5R^6$, NR^7COOR^5 , $OCONR^5R^6$, SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 trong đó R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl.

1.6 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.5, trong đó R^1 được chọn từ:

- H;
- Halogen;
- Xyano;
- OH;
- C_{1-3} alkoxy;
- NH_2 ;
- C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo;
- C_{3-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 nguyên tử nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S;
- C_{2-6} alkenyl;
- C_{2-6} alkynyl;
- C_{3-6} xycloalkyl;
- CH_2-C_{3-6} xycloalkyl;
- C_{5-6} xycloalkenyl;
- CH_2 -aryl
- CH_2 -heteroaryl
- aryl
- heteroaryl

- NR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- COOR^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- CONR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$, trong đó R^5 , R^6 và R^7 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- NR^7COOR^5 , trong đó R^5 và R^7 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- OCONR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- SR^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SOR^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SO_2R^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SO_3R^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- vòng xoắn có công thức $(\text{CH}_2)_n$ mà n bằng 2, 3, 4, 5 hoặc 6.

1.7 Hợp chất theo phương án 1.6, trong đó R^1 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo.

1.8 Hợp chất theo phương án 1.5, trong đó R^1 là H hoặc C_{1-5} alkyl.

1.9 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.8, trong đó R^2 là H hoặc nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm chứa 0, 1 hoặc 2 đa liên kết cacbon-cacbon, trong đó nhóm hydrocacbon tùy ý được thế bằng một đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.10 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.9, trong đó R^2 được chọn từ H; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; và các nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm bao gồm hoặc chứa C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm C_{5-6} xycloalkenyl; mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm tùy ý được thế bằng một đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.11 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.8, trong đó R^2 là nhóm $\text{CH}_2\text{-W}^a$ mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl

hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc R^1 và R^2 được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân, mà có thể được ngưng tụ hoặc có thể là vòng xoắn.

1.12 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.8, trong đó R^2 là NR^5R^6 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, $NR^7CONR^5R^6$, NR^7COOR^5 , ONR^5R^6 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 trong đó R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl.

1.13 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.12, trong đó R^2 được chọn từ:

- H;
- Halogen;
- Xyano;
- OH;
- C_{1-3} alkoxy;
- NH_2 ;
- C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo;
- C_{2-6} alkenyl;
- C_{2-6} alkynyl;
- C_{3-6} xycloalkyl;
- C_{5-6} xycloalkenyl;
- CH_2 -aryl
- CH_2 -heteroaryl
- NR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- $COOR^5$, trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- $CONR^5R^6$, trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- $NR^7CONR^5R^6$, trong đó R^5 , R^6 và R^7 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- NR^7COOR^5 , trong đó R^5 và R^7 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- ONR^5R^6 , trong đó R^5 và R^6 độc lập là H, C_{1-6} alkyl;
- SR^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SOR^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SO_2R^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl;
- SO_3R^5 , trong đó R^5 là H, C_{1-6} alkyl.

1.13 Hợp chất theo phương án 1.12, trong đó R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo.

1.14 Hợp chất theo phương án 1.13, trong đó R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl.

1.15 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.14, trong đó R^1 và R^2 được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl.

1.16 Hợp chất theo các phương án 1.15, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H, metyl, etyl, propyl, isopropyl hoặc benzyl.

1.17 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án 1.1, trong đó R^1 và R^2 cùng nhau hoặc R^3 và R^2 cùng nhau tạo ra xycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhân heteroxycloalkyl. Nhân này có thể thay thế nguyên tử của nhóm R^3 trên nguyên tử nitơ. Nhân có thể được ngưng tụ hoặc có thể là vòng xoắn.

1.18 Hợp chất theo phương án 1.17, trong đó R^1 và R^2 cùng nhau tạo ra nhân xycloalkyl tùy ý kết hợp tối đa 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, và tùy ý được thế bằng tối đa 6 nguyên tử flo.

1.19 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án 1.1, trong đó R^3 là H, OH hoặc nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm chứa 0, 1 hoặc 2 đa liên kết cacbon-cacbon, trong đó nhóm hydrocacbon tùy ý được thế bằng một đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.20 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án 1.19, trong đó R^3 được chọn từ H; OH, C_{1-6} alkyl; C_{2-5} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; và các nhóm hydrocacbon C_{1-6} không thơm bao gồm hoặc chứa C_{3-6} xycloalkyl hoặc nhóm C_{5-6} xycloalkenyl; mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm tùy ý được thế bằng một đến sáu nguyên tử flo và trong đó một hoặc hai, nhưng không phải là tất cả, nguyên tử cacbon của mỗi nhóm trong số các nhóm hydrocacbon alkyl, alkenyl, alkynyl và không thơm có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng đã được oxy hóa của chúng.

1.21 Hợp chất theo phương án 1.19, trong đó R^3 là nhóm W^a hoặc CH_2-W^a mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc nhân heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được

thể, hoặc R^1 và R_2 được kết hợp cùng nhau để tạo ra nhân, mà có thể được ngưng tụ hoặc có thể là vòng xoắn.

1.22 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.19 đến 1.21, trong đó R^3 được chọn từ:

- H;
- OH
- C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo;
- C_{3-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 nguyên tử nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S;
- C_{2-6} alkenyl;
- C_{2-6} alkynyl;
- C_{3-6} xycloalkyl;
- CH_2-C_{3-6} xycloalkyl;
- C_{5-6} xycloalkenyl;
- CH_2 -aryl
- CH_2 -heteroaryl
- aryl
- heteroaryl

1.23 Hợp chất theo phương án 1.22, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo.

1.24 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án 1.5, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-5} alkyl.

1.25 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.24, trong đó Z là CH_2 , N, O hoặc S.

1.26 Hợp chất theo phương án 1.25, trong đó Z là CH_2 N hoặc O.

1.27 Hợp chất theo phương án 1.25, trong đó Z là CH_2 .

1.28 Hợp chất theo phương án 1.25, trong đó Z là N.

1.29 Hợp chất theo phương án 1.25, trong đó Z là O. Nếu Z là O, R^3 có thể được quy định là H. Theo cách khác nếu Z là O, m có thể được quy định là 2. Theo cách khác nếu Z là O, R^3 là H hoặc m bằng 2.

1.30 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.29, trong đó R^4 là H hoặc nhóm hydrocacbon C_{1-4} không vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

1.31 Hợp chất theo phương án 1.30, trong đó R^4 là H hoặc nhóm hydrocacbon C_{1-3} không vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

1.32 Hợp chất theo phương án 1.31, trong đó R^4 là H hoặc nhóm C_{1-3} alkyl hoặc nhóm C_{1-2} alkynyl.

1.33 Hợp chất theo phương án 1.32, trong đó R^4 được chọn từ H, methyl, flomethyl, ethyl, etynyl và 1-propynyl.

1.34 Hợp chất theo phương án 1.33, trong đó R^4 là methyl.

1.35 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.34, trong đó p bằng 0 hoặc 1.

1.36 Hợp chất theo phương án 1.35, trong đó p bằng 0.

1.37 Hợp chất theo phương án 1.35, trong đó q bằng 0 hoặc 1; hoặc trong đó p bằng 0 và q bằng 0.

1.38 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.37, trong đó m bằng 0.

1.39 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.37, trong đó m bằng 1.

1.40 Hợp chất có công thức (1a) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.39 trong đó Y là N, O, hoặc CH_2 .

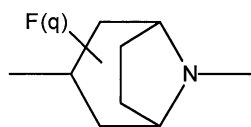
1.41 Hợp chất theo phương án 1.40, trong đó Y là N.

1.42 Hợp chất theo phương án 1.40, trong đó Y là O.

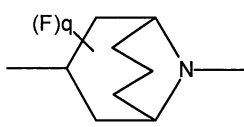
1.43 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.40, trong đó W là C.

1.44 Hợp chất theo các phương án 1.1 đến 1.43, trong đó hệ nhân hai vòng đã được bắc cầu là hệ nhân azabixyclo-heptan, azabixyclo-octan hoặc azabixyclo-nonan.

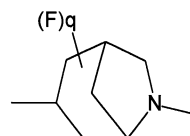
1.45 Hợp chất theo phương án 1.44 trong đó hệ nhân hai vòng được bắc cầu được chọn từ các hệ nhân từ BA đến BH dưới đây mà có thể được thế bằng 0 đến 2 nguyên tử flo tùy ý:



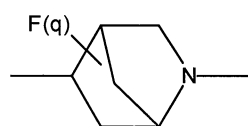
BA



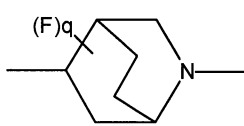
BB



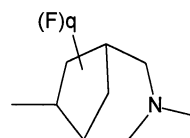
BC



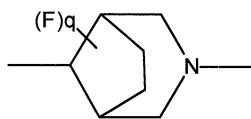
BD



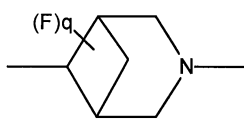
BE



BF



BG



BH

1.46 Hợp chất theo phương án 1.45, trong đó q bằng 0 hoặc 1.

1.47 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.46, trong đó R⁵ là H hoặc C₁₋₆ alkyl.

1.48 Hợp chất theo phương án 1.47, trong đó R⁵ là H.

1.49 Hợp chất theo phương án 1.47, trong đó R⁵ là C₁₋₃ alkyl.

1.50 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.49, trong đó R⁶ là H hoặc C₁₋₅ alkyl.

1.51 Hợp chất theo phương án 1.50, trong đó R⁶ là H.

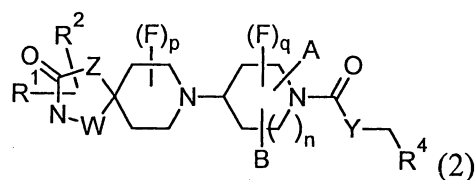
1.52 Hợp chất theo phương án 1.50, trong đó R⁶ là C₁₋₃ alkyl.

1.53 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.52, trong đó R⁷ là H hoặc C₁₋₅ alkyl.

1.54 Hợp chất theo phương án 1.53, trong đó R⁷ là H.

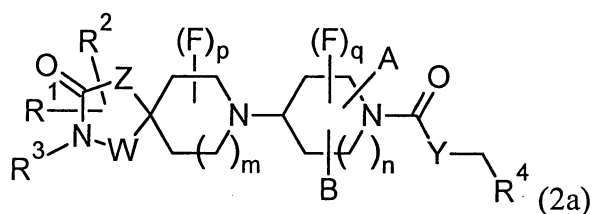
1.55 Hợp chất theo phương án 1.53, trong đó R⁷ là C₁₋₃ alkyl.

1.56 Hợp chất theo phương án 1.1 có công thức (2):



trong đó n bằng 1 hoặc 2;

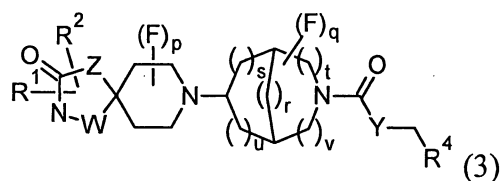
A và B được liên kết với nhau để tạo ra cầu cacbon có 1 đến 3 nguyên tử, trong đó n bằng 1, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon, trong đó n bằng 2 và p, q, W, Z, Y, R¹, R² và R⁴ như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43; hoặc hợp chất có công thức (1a) có công thức (2a):



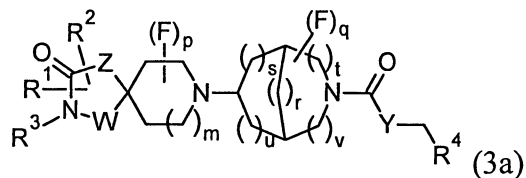
trong đó n bằng 1 hoặc 2;

A và B được liên kết với nhau để tạo ra cầu cacbon có 1 đến 3 nguyên tử, trong đó n bằng 1, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon, trong đó n bằng 2 và m, p, q, W, Z, Y, R¹, R², R³ và R⁴ như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43.

1.57 Hợp chất theo phương án 1.1 có công thức (3):



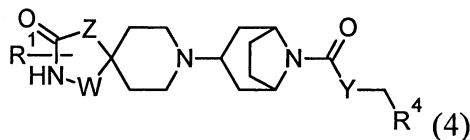
trong đó r bằng 1, 2 hoặc 3 và mỗi s, t, u và v bằng 0 hoặc 1, với điều kiện tổng r, s, t, u và v là 3, 4 hoặc 5, và p, q, W, Z, Y, R¹, R² và R⁴ như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43; hoặc công thức hợp chất (1a) có công thức (3a):



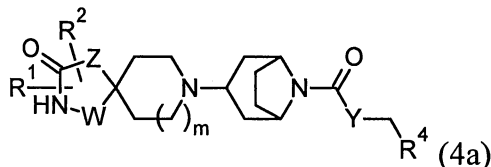
trong đó r bằng 1, 2 hoặc 3 và mỗi s, t, u và v bằng 0 hoặc 1, với điều kiện tổng r, s, t, u và v là 3, 4 hoặc 5, và m, p, q, W, Z, Y, R¹, R², R³ và R⁴ như được xác định theo phương

án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43.

1.58 Hợp chất theo phương án 1.1 có công thức (4) hoặc công thức (4a):



trong đó R¹, W, Z, Y và R⁴ như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43; hoặc



trong đó m, R¹, R², W, Z, Y và R⁴ như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.43.

1.59 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.56 đến 1.58, trong đó Z là CH₂ N hoặc O.

1.60 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.56 đến 1.59, trong đó R⁴ được chọn từ H, metyl, etyl, etynyl và 1-propynyl.

1.61 Hợp chất theo phương án 1.60, trong đó R⁴ được chọn từ H hoặc metyl.

1.62 Hợp chất theo phương án 1.1, trong đó hợp chất này như được xác định theo một ví dụ bất kỳ một trong số các ví dụ 1-1 đến 9-2.

1.63 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.61 có phân tử lượng thấp hơn 550, ví dụ, thấp hơn 500, hoặc thấp hơn 450.

1.64 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.63, trong đó hợp chất này ở dạng muối.

1.65 Hợp chất theo phương án 1.64, trong đó muối này là muối cộng axit.

1.66 Hợp chất theo phương án 1.64 hoặc phương án 1.65, trong đó muối này là muối được dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện thời gian tiềm (latency) được quan sát thấy ở thử nghiệm tránh thụ động của hợp chất theo Ví dụ B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, các định nghĩa sau được áp dụng, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “điều trị bệnh”, liên quan đến việc sử dụng các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a), được dùng để mô tả dạng can thiệp bất kỳ mà hợp chất được dùng cho đối tượng mắc phải, hoặc có nguy cơ mắc phải, hoặc có khả năng có nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn này. Do đó, thuật ngữ “điều trị bệnh” bao hàm cả nghĩa điều trị dự phòng (phòng bệnh) và điều trị khi có biểu hiện về các triệu chứng có thể đo được hoặc phát hiện được của bệnh hoặc rối loạn này.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này (ví dụ liên quan đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng) để chỉ lượng của hợp chất mà là hữu hiệu để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn. Ví dụ, nếu tình trạng là cơn đau, thì lượng điều trị bệnh hữu hiệu là lượng đủ để giảm đau ở mức độ mong muốn. Ví dụ, mức độ giảm đau mong muốn có thể là loại bỏ cơn đau hoàn toàn hoặc giảm mức độ nghiêm trọng của cơn đau.

Thuật ngữ “nhóm hydrocacbon không thơm” (như trong “nhóm hydrocacbon C₁₋₅ không thơm” hoặc “nhóm hydrocacbon C₁₋₅ không thơm không vòng” được dùng để chỉ nhóm bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử hydro và không chứa nhân thơm. Nhóm hydrocacbon có thể no hoàn toàn hoặc có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết ba cacbon-cacbon, hoặc hỗn hợp gồm liên kết đôi và liên kết ba. Nhóm hydrocacbon có thể là nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc có thể bao gồm hoặc chứa nhóm vòng. Do đó, thuật ngữ hydrocacbon không thơm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkylalkyl, xycloalkenyl alkyl CH₂-xycloalkyl và các nhóm tương tự.

Các thuật ngữ “alkyl”, “alkenyl”, “alkynyl”, “xycloalkyl” và “xycloalkenyl” được dùng với nghĩa thông thường của chúng (ví dụ, như được quy định trong sách IUPAC Gold Book) trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được dùng trong bản mô tả này, khi số nguyên tử cacbon cụ thể của nó cho phép, bao gồm các nhóm xycloalkyl một vòng như

xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl, và các nhóm hai vòng và các nhóm ba vòng. Các nhóm xycloalkyl hai vòng bao gồm các hệ nhân đã được bắc cầu như bixycloheptan, bixyclooctan và adamantan.

Trong các định nghĩa về R^1 , R^2 , R^3 và R^4 nêu trên, một hoặc hai chữ không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không thơm có thể tùy ý được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của chúng. Có thể thấy rằng khi nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại, hóa trị thấp hơn của các nguyên tử khác loại được so sánh với cacbon nghĩa là số nguyên tử liên kết với các nguyên tử khác loại ít hơn số nguyên tử lẻ ra liên kết với nguyên tử cacbon mà bị thế. Do đó, ví dụ, việc thay thế nguyên tử cacbon (hóa trị bốn) ở nhóm CH_2 bằng oxy (hóa trị hai) có nghĩa là phân tử tạo ra sẽ chứa kém hai nguyên tử hydro và thay thế nguyên tử cacbon (hóa trị bốn) ở nhóm CH_2 bằng nitơ (hóa trị ba) có nghĩa là phân tử tạo ra sẽ chứa kém một nguyên tử hydro.

Các ví dụ về thay thế nguyên tử khác loại cho nguyên tử cacbon bao gồm thay thế nguyên tử cacbon ở mạch $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng oxy hoặc lưu huỳnh để tạo ra ete $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ hoặc thioete $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, thay thế nguyên tử cacbon ở nhóm $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ bằng nitơ để tạo ra nhóm nitril (xyano) $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$, thay thế nguyên tử cacbon ở nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng $\text{C}=\text{O}$ để tạo ra keton $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, thay thế nguyên tử cacbon ở nhóm $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng $\text{S}=\text{O}$ hoặc SO_2 để tạo ra sulfoxit $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$ hoặc sulfon $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$, thay thế nguyên tử cacbon ở mạch $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ để tạo ra amit $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, thay thế nguyên tử cacbon ở mạch $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng nitơ để tạo ra amin $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, và thay thế nguyên tử cacbon ở mạch $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bằng $\text{C}(\text{O})\text{O}$ để tạo ra este (hoặc axit carboxylic) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$. Theo từng cách thay thế này, phải còn lại ít nhất một nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon.

Muối

Nhiều hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) có thể tồn tại ở dạng muối, ví dụ, muối cộng axit hoặc, trong một số trường hợp nhất định các muối của bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ như các muối carboxylat, sulfonat và phosphat. Tất cả các muối này đều nằm trong phạm vi của sáng chế, và viện dẫn đến các hợp chất có công thức (1)

hoặc công thức (1a) bao gồm các dạng muối của các hợp chất như đã được xác định theo các phương án 1.64 đến 1.66.

Các muối này thường là muối cộng axit.

Các muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường như các phương pháp đã được bộc lộ trong tài liệu: *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, bìa cứng, 388 trang, tháng tám năm 2002. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng.

Các muối cộng axit (như được xác định theo phương án 1.65) có thể được tạo ra với nhiều loại axit, cả hữu cơ và vô cơ. Các ví dụ về muối cộng axit trong phạm vi của phương án 1.65 bao gồm các muối đơn hoặc các muối kép đã được tạo ra với axit được chọn từ nhóm bao gồm axetic, 2,2-đicloaxetic, adipic, alginic, ascorbic (ví dụ, L-ascorbic), L-aspartic, benzensulfonic, benzoic, 4-axetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, xinamic, xitric, xyclamic, đodexylsulfuric, etan-1,2-đisulfonic, etansulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (ví dụ, D-glucuronic), glutamic (ví dụ, L-glutamic), α -oxoglutaric, glycolic, hippuric, các axit hydrohalic (ví dụ, bromhydric, clohydric, iothydric), isethionic, lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, ($\pm$)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, ($\pm$)-DL-mandelic, metansulfonic, naphtalen-2-sulfonic, naphtalen-1,5-đisulfonic, 1-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salixylic, 4-amino-salixylic, sebacic, stearic, succinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartric, thiocyanic, *p*-toluensulfonic, axit undexylenic và axit valeric, cũng như các axit amin đã được axylat hóa và nhựa trao đổi cation.

Khi các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) chứa chức amin, thì chúng có thể tạo ra các muối amoni bậc bốn, ví dụ, theo phản ứng với chất alkyl hóa theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất amoni bậc bốn này nằm trong phạm vi của công thức (1) hoặc công thức (1a).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các muối đơn hoặc các muối kép tùy theo pKa của axit mà từ đó tạo ra muối này.

Các dạng muối của các hợp chất theo sáng chế thường là các muối dược dụng, và các ví dụ về muối dược dụng đã được bàn luận đến trong tài liệu: Berge et al., 1977, "Pharmaceutical Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Tuy nhiên, các muối mà là không dược dụng cũng có thể được điều chế ở dạng chất trung gian mà sau đó có thể được chuyển hóa thành muối dược dụng. Ví dụ, các muối không dược dụng này có thể là hữu ích trong việc tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế, cũng là một phần của sáng chế.

Chất đồng phân lập thể

Các chất đồng phân lập thể là các phân tử của chất đồng phân mà có cùng công thức phân tử và trình tự của các nguyên tử liên kết nhưng mà chỉ khác nhau về định hướng ba chiều của các nguyên tử của chúng trong không gian. Ví dụ, các chất đồng phân lập thể có thể là các chất đồng phân dị hình hoặc các chất đồng phân dị cấu quang học.

Các chất đồng phân dị hình

Với các chất đồng phân dị hình, hiện tượng đồng phân xảy ra do các định hướng khác nhau của nguyên tử hoặc nhóm so với liên kết đôi, như ở hiện tượng đồng phân *cis* và *trans* (*Z* và *E*) so với liên kết đôi cacbon-cacbon, hoặc các chất đồng phân *cis* và *trans* so với liên kết amit, hoặc hiện tượng đồng phân *syn* và *anti* so với liên kết đôi cacbon nito (ví dụ, ở oxim), hoặc hiện tượng đồng phân quay so với liên kết khi có hiện tượng quay hạn chế, hoặc hiện tượng đồng phân *cis* và *trans* so với nhân như nhân xycloalkan.

Do đó, theo phương án khác (phương án 1.67), sáng chế đề xuất chất đồng phân dị hình của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.66.

Các chất đồng phân dị cấu quang học

Khi các hợp chất có công thức chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, việc vi phạm dẫn đến các hợp chất bao gồm tất cả các dạng đồng phân dị cấu quang học của chúng (ví dụ, các

chất đồng phân đối ảnh, các epime và các chất đồng phân không đối quang), ở dạng từng chất đồng phân dị cấu quang học, hoặc hỗn hợp (ví dụ, các hỗn hợp triệt quang) hoặc hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, trừ khi văn cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Do đó, theo phương án khác (phương án 1.68) sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.67 mà chứa tâm không đối xứng.

Các chất đồng phân quang học có thể được xác định tính chất và được nhận biết theo hoạt tính quay quang của chúng (tức là ở dạng các chất đồng phân + và -, hoặc các chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được xác định tính chất về mặt hóa học lập thể tuyệt đối bằng cách sử dụng danh pháp “R và S” theo Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu: *Advanced Organic Chemistry* của Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, và xem cả tài liệu: Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415. Các chất đồng phân quang học có thể được tách theo nhiều kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên nền không đối xứng) và các kỹ thuật này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo phương pháp khác thay thế phương pháp sắc ký không đối xứng, các chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang với các axit không đối xứng như axit (+)-tartric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và (-)-camphorsulphonic, tách các chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh ưu tiên, và sau đó phân ly các muối này để tạo ra từng chất đồng phân đối ảnh của bazơ tự do.

Khi các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân dị cấu quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể thể hiện các ưu điểm so với chất đồng phân khác đối ảnh, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong một số tình huống nhất định, có thể mong muốn sử dụng làm tác nhân điều trị bệnh chỉ một chất trong cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong số nhiều chất đồng phân không đối quang.

Do đó, theo phương án khác (phương án 1.69), sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 1.68 có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất theo phương án 1.65 có mặt ở dạng một chất đồng phân quang học (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Theo một phương án chung (phương án 1.70), 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ, hầu như toàn bộ) tổng lượng hợp chất (hoặc hợp chất để dùng) theo phương án 1.68 có mặt ở dạng một chất đồng phân quang học.

Ví dụ, theo một phương án, (phương án 1.71) hợp chất này có mặt ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất.

Theo phương án khác (phương án 1.72), hợp chất này có mặt ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất.

Sáng chế còn đề xuất các hỗn hợp gồm các chất đồng phân dị cấu quang học, mà có thể là triệt quang hoặc không triệt quang. Do đó, sáng chế đề xuất:

1.73 Hỗn hợp chất theo phương án 1.68 mà là ở dạng hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân dị cấu quang học.

1.74 Hỗn hợp chất theo phương án 1.68 mà là ở dạng hỗn hợp không triệt quang gồm các chất đồng phân dị cấu quang học.

Đồng vị

Các hợp chất theo sáng chế như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.74 có thể chứa một hoặc nhiều thay thế đồng vị, và viện dẫn đến một nguyên tố cụ thể bao gồm trong phạm vi đó tất cả các đồng vị của nguyên tố này. Ví dụ, viện dẫn đến hydro bao gồm trong phạm vi đó ^1H , ^2H (D), và ^3H (T). Tương tự, viện dẫn đến cacbon và oxy lần lượt bao gồm trong phạm vi đó ^{12}C , ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O .

Theo cách tương tự, viện dẫn đến một nhóm chức cụ thể cũng bao gồm trong phạm vi đó các biến thể đồng vị, trừ khi ngữ cảnh quy định khác. Ví dụ, viện dẫn đến nhóm alkyl như nhóm etyl còn bao trùm cả các biến thể, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm này là đồng vị đơteri hoặc triti, ví dụ như ở nhóm etyl, trong đó cả năm nguyên tử hydro đều là dạng đồng vị đơteri (nhóm perđoterietyl).

Các đồng vị có thể là đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Theo một phương án, theo sáng chế (phương án 1.75), hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.74 không chứa các đồng vị phóng xạ. Các hợp chất này được ưu tiên dùng để điều trị bệnh. Tuy nhiên, theo phương án khác (phương án 1.76), hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.74 có thể chứa một hoặc nhiều đồng

vị phóng xạ. Các hợp chất chứa các đồng vị phóng xạ này có thể là hữu ích trong việc chẩn đoán.

Solvat

Các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76 có thể tạo ra các solvat. Các solvat được ưu tiên là các solvat tạo ra được bằng cách kết hợp các phân tử dung môi được dung không độc (dưới đây được gọi là dung môi solvat hóa) vào cấu trúc ở trạng thái rắn (ví dụ, cấu trúc tinh thể) của các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các dung môi này bao gồm nước, rượu (như etanol, isopropanol và butanol) và dimethylsulfoxit. Các solvat có thể được điều chế bằng cách tái kết tinh các hợp chất theo sáng chế với dung môi hoặc hỗn hợp dung môi gồm dung môi solvat hóa. Liệu solvat được tạo ra hay không trong trường hợp nhất định bất kỳ có thể được xác định bằng cách đưa tinh thể của hợp chất này đến phân tích bằng cách áp dụng các kỹ thuật đã biết và các kỹ thuật chuẩn như phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric - TGE), phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (differential scanning calorimetry - DSC) và tinh thể học tia X. Các solvat có thể là các solvat lượng pháp hoặc các solvat phi lượng pháp. Các solvat được đặc biệt ưu tiên là các hydrat, và các ví dụ về hydrat bao gồm hemihydrat, monohydrat và dihydrat.

Do đó, theo phương án 1.77 và 1.78 khác nữa, sáng chế đề xuất:

1.77 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76 ở dạng solvat.

1.78 Hợp chất theo phương án 1.77, trong đó solvat là hydrat.

Xem bản luận chi tiết hơn về các solvat và các phương pháp được áp dụng để tạo ra và xác định tính chất của chúng trong tài liệu: Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể là khan chứ không tồn tại ở dạng hydrat. Do đó, theo phương án khác (phương án 1.79), sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76 ở dạng khan (ví dụ, dạng tinh thể khan).

Tinh thể và các dạng vô định hình

Các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.79 có thể tồn tại ở trạng thái tinh thể hoặc trạng thái phi tinh thể (ví dụ, vô định hình). Liệu một hợp chất tồn tại ở trạng thái tinh thể hay không có thể dễ dàng được xác định theo các kỹ thuật chuẩn như nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD). Tinh thể và các cấu trúc tinh thể của chúng có thể được xác định tính chất bằng cách áp dụng nhiều kỹ thuật bao gồm tinh thể học tia X đối với tinh thể đơn, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) và phổ hồng ngoại, ví dụ phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier Transform Infra Red - FTIR). Tính chất của các tinh thể này trong các điều kiện độ ẩm thay đổi có thể được phân tích theo các nghiên cứu phân tích hấp phụ hơi trọng lượng và theo cả phương pháp XRPD. Việc xác định cấu trúc tinh thể của hợp chất có thể được thực hiện theo tinh thể học tia X mà có thể được thực hiện theo các phương pháp thông thường như đã được bộc lộ trong bản mô tả này và như đã được bộc lộ trong tài liệu: *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). Kỹ thuật này bao gồm việc phân tích và giải thích nhiễu xạ tia X của tinh thể đơn. Ở chất rắn vô định hình, cấu trúc ba chiều mà thường tồn tại ở dạng tinh thể không tồn tại và các vị trí của các phân tử so với nhau ở dạng vô định hình về cơ bản là ngẫu nhiên, xem tài liệu Hancock et al. *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1 chẳng hạn).

Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất:

1.80 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.79 ở dạng tinh thể.

1.781 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.79 mà là:

(a) từ 50% đến 100% tinh thể, và cụ thể hơn là ít nhất 50% tinh thể, hoặc ít nhất 60% tinh thể, hoặc ít nhất 70% tinh thể, hoặc ít nhất 80% tinh thể, hoặc ít nhất 90% tinh thể, hoặc ít nhất 95% tinh thể, hoặc ít nhất 98% tinh thể, hoặc ít nhất 99% tinh thể, hoặc ít nhất 99,5% tinh thể, hoặc ít nhất 99,9% tinh thể, ví dụ, 100% tinh thể.

1.82 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.79 mà là ở dạng vô định hình.

Tiền dược chất

Các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76 có thể có mặt ở dạng tiền dược chất (mà không phải một phần của sáng chế này). Ví dụ, thuật ngữ “tiền dược chất” có nghĩa là hợp chất bất kỳ mà được chuyển hóa *in vivo* thành hoạt chất sinh học có công thức (1) hoặc công thức (1a), như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76.

Ví dụ, một số tiền dược chất là các este của hoạt chất (ví dụ, este chấp nhận được về mặt sinh lý không ổn định trong quá trình chuyển hóa). Trong quá trình chuyển hóa, nhóm este ($-C(=O)OR$) được phân cắt để tạo ra dược chất có hoạt tính. Các este này có thể được tạo ra bằng cách este hóa, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm hydroxyl có mặt ở hợp chất gốc và, nếu thích hợp, bảo vệ sơ bộ nhóm có hoạt tính phản ứng bất kỳ khác có mặt ở hợp chất gốc, tiếp theo là khử bảo vệ, nếu cần.

Ngoài ra, một số tiền dược chất được hoạt hóa nhờ enzym để tạo ra hoạt chất, hoặc hợp chất mà, sau phản ứng hóa học tiếp theo, tạo ra hoạt chất (ví dụ, như ở trường hợp của ADEPT, GDEPT, LIDEPT, v.v.). Ví dụ, tiền dược chất này có thể là chất dẫn xuất của đường hoặc thể tiếp hợp glycosit khác, hoặc có thể là este của chất dẫn xuất axit amin.

Do đó, theo phương án khác (phương án 1.83), sáng chế đề xuất dạng tiền dược chất của hợp chất như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.76, trong đó hợp chất này chứa nhóm chức mà dễ chuyển đổi trong các điều kiện sinh lý để tạo ra nhóm hydroxyl hoặc nhóm amin.

Phức và lưới

Công thức (1) hoặc công thức (1a) theo các phương án 1.1 đến 1.83 còn bao gồm các phức (ví dụ, các phức hoặc các lưới vùi với các hợp chất như xyclodextrin, hoặc các phức với kim loại) chứa các hợp chất theo các phương án 1.1 đến 1.83.

Do đó, theo phương án khác (phương án 1.84), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.83 ở dạng phức hoặc lưới.

Hoạt tính sinh học và ứng dụng điều trị bệnh

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm các chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 . Hoạt tính muscarin của các hợp chất có thể được xác định bằng cách áp dụng thử nghiệm Phospho-ERK1/2 được bộc lộ trong Ví dụ A dưới đây.

Ưu điểm đáng kể của các hợp chất theo sáng chế là ở chỗ chúng có tính chọn lọc cao đối với thụ thể M_1 hơn là đối với các kiểu phụ thụ thể M_2 và M_3 . Các hợp chất theo sáng chế không là các chất chủ vận cũng không là các chất đối kháng của các kiểu phụ thụ thể M_2 và M_3 . Ví dụ, trong khi các hợp chất theo sáng chế thường có trị số pEC_{50} ít nhất 6 (tốt hơn là ít nhất 6,5) và trị số E_{max} lớn hơn 80 (tốt hơn là lớn hơn 95) đối với thụ thể M_1 trong thử nghiệm chức năng được bộc lộ trong Ví dụ A, thì chúng có thể có trị số pEC_{50} thấp hơn 5 và trị số E_{max} thấp hơn 20% khi được thử đối với các kiểu phụ M_2 và M_3 trong thử nghiệm chức năng theo Ví dụ A.

Một số hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối với cả thụ thể M_1 và M_4 .

Do đó, theo các phương án 2.1 đến 2.9, miễn là các phương án này đề cập đến hợp chất theo các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, sáng chế đề xuất:

2.1 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong dược phẩm.

2.2 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng làm chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 hoặc M_1 và M_4 .

2.3 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 có pEC_{50} lớn hơn 6,9 và E_{max} thấp nhất là 80 đối với thụ thể M_1 trong thử nghiệm theo Ví dụ A hoặc thử nghiệm về cơ bản là tương tự với nó.

2.4 Hợp chất theo phương án 2.3 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 có pEC_{50} lớn hơn 7,0.

2.5 Hợp chất theo phương án 2.3 hoặc phương án 2.4 có E_{max} ít nhất 90 đối với thụ thể M_1 .

2.6 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 và M_4 có pEC_{50} nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,7 và E_{max} ít nhất 60 đối với thụ thể M_4 trong thử nghiệm theo Ví dụ A hoặc thử nghiệm về cơ bản là tương tự với nó.

2.7 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_1 và M_4 có pEC_{50} nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,1 và E_{max} ít nhất 90 đối với thụ thể M_4 trong thử nghiệm theo Ví dụ A hoặc thử nghiệm về cơ bản là tương tự với nó.

2.8 Hợp chất theo phương án 2.6 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_4 có pEC_{50} nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,7.

2.9 Hợp chất theo phương án 2.7 mà là chất chủ vận của thụ thể muscarin M_4 có pEC_{50} nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5.

2.10 Hợp chất theo phương án 2.6 hoặc phương án 2.8 có E_{max} ít nhất 75 đối với thụ thể M_4 .

2.11 Hợp chất theo phương án 2.7 hoặc phương án 2.9 có E_{max} ít nhất 95 đối với thụ thể M_4 .

2.12 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2.3 đến 2.11 mà có tính chọn lọc đối với thụ thể M_1 và M_4 hơn đối với các thụ thể muscarin M_2 và M_3 .

2.13 Hợp chất theo phương án 2.12 mà có tính chọn lọc đối với thụ thể M_1 hơn đối với các thụ thể muscarin M_2 và M_3 .

2.14 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2.3 đến 2.5 mà có tính chọn lọc đối với thụ thể M_1 hơn đối với các thụ thể muscarin M_2 , M_3 và M_4 .

2.15 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2.3 đến 2.14 mà có pEC_{50} thấp hơn 5 và E_{max} thấp hơn 50 đối với các kiểu phụ của thụ thể muscarin M_2 và M_3 .

2.16 Hợp chất theo phương án 2.15 mà có pEC_{50} thấp hơn 4,5 và/hoặc E_{max} thấp hơn 30 đối với các kiểu phụ của thụ thể muscarin M_2 và M_3 .

2.17 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 và các phương án 2.3 đến 2.16 để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do thụ thể muscarin M_1 gây ra.

Nhờ có hoạt tính chủ vận của thụ thể muscarin M_1 hoặc M_1 và M_4 nên các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh Alzheimer, chứng mất trí kèm theo thể Lewy hoặc bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác, các rối loạn về

nhận thức và các bệnh khác do thụ thể muscarin M_1 hoặc M_1 và M_4 gián tiếp gây ra, và cũng có thể được dùng để điều trị các loại cơn đau khác nhau.

Do đó, theo các phương án 2.16 đến 2.39, sáng chế đề xuất:

2.18 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị chứng rối loạn nhận thức hoặc chứng rối loạn tâm thần.

2.19 Hợp chất để dùng trong theo phương án 2.18 trong đó rối loạn nhận thức hoặc rối loạn tâm thần bao gồm, phát sinh từ hoặc liên quan đến tình trạng được chọn từ suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức nhẹ, chứng mất trí liên quan đến thái dương thùy trước, chứng mất trí liên quan đến mạch, chứng mất trí kèm theo thể Lewy, chứng mất trí tiền lão suy, chứng lú lẫn ở người cao tuổi, chứng mất điều vận Friederich, hội chứng Down, chứng múa giật Huntington, chứng tăng động, chứng cuồng, hội chứng Tourette, bệnh Alzheimer, chứng liệt trên nhân tiến triển, suy giảm chức năng nhận thức bao gồm các rối loạn về chú ý, định hướng và học hành, trí nhớ (tức là các rối loạn trí nhớ, chứng quên, các rối loạn mất trí nhớ, chứng mất trí nhớ toàn bộ tạm thời và chứng suy giảm trí nhớ do tuổi tác) và chức năng ngôn ngữ; suy giảm nhận thức do kết quả của đột quỵ, bệnh Huntington, bệnh Pick, chứng mất trí liên quan đến bệnh AIDS hoặc các trạng thái mất trí khác như chứng mất trí liên quan đến sự nhồi máu nhiều lần, chứng mất trí do rượu, chứng mất trí liên quan đến giảm năng tuyến giáp, và chứng mất trí liên quan đến các rối loạn thoái hóa khác như chứng teo tiểu não và chứng xơ cứng teo cơ một bên; các tình trạng cấp tính hoặc cận cấp tính khác mà có thể gây giảm nhận thức như mê sảng hoặc chứng trầm cảm (các trạng thái giả mất trí), chấn thương, chấn thương đầu, giảm nhận thức do tuổi tác, chứng đột quỵ, chứng thoái hóa thần kinh, trạng thái do thuốc gây ra, các tác nhân độc thần kinh, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tự kỷ, hội chứng Down, suy giảm nhận thức liên quan đến chứng rối loạn tâm thần, và các rối loạn về nhận thức liên quan đến sau điều trị sốc điện; các rối loạn về nhận thức do lạm dụng thuốc hoặc bỏ thuốc bao gồm nicotin, cannabis, amphetamin, cocain, chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD) và các rối loạn vận động như bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson do thuốc an thần gây ra, và loạn vận động chậm, bệnh tâm thần phân liệt, các bệnh dạng tâm thần phân liệt, chứng trầm cảm do bệnh tâm thần, chứng cuồng, chứng cuồng cấp tính, chứng bệnh hoang tưởng, rối loạn tâm thần và hành vi do sử dụng

các chất gây ảo giác và rối loạn ảo tưởng, các rối loạn nhân cách, các rối loạn ám ảnh cưỡng bức, các rối loạn kiểu phân liệt, các rối loạn ảo tưởng, chứng rối loạn tâm thần do u ác tính, rối loạn chuyển hóa, bệnh nội tiết hoặc chứng ngủ rũ, chứng rối loạn tâm thần do lạm dụng thuốc hoặc bỏ thuốc, rối loạn lưỡng cực và rối loạn phân liệt cảm xúc.

2.20 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị bệnh Alzheimer.

2.21 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

2.22 Phương pháp điều trị chứng rối loạn nhận thức ở đối tượng (ví dụ, bệnh nhân là động vật có vú như người, ví dụ người có nhu cầu điều trị bệnh đó), mà phương pháp bao gồm việc dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 với liều hữu hiệu để điều trị bệnh.

2.23 Phương pháp theo phương án 2.22, trong đó rối loạn nhận thức bao gồm, phát sinh từ hoặc liên quan đến tình trạng như được xác định theo phương án 2.17.

2.24 Phương pháp theo phương án 2.23, trong đó rối loạn nhận thức phát sinh từ hoặc liên quan đến bệnh Alzheimer.

2.25 Phương pháp theo phương án 2.23, trong đó rối loạn nhận thức là bệnh tâm thần phân liệt.

2.26 Việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để bào chế thuốc dùng để điều trị chứng rối loạn nhận thức.

2.27 Việc sử dụng theo phương án 2.26, trong đó rối loạn nhận thức này bao gồm, phát sinh từ hoặc liên quan đến tình trạng như được xác định theo phương án 2.19.

2.28 Việc sử dụng theo phương án 2.27 trong đó rối loạn nhận thức này phát sinh từ hoặc liên quan đến bệnh Alzheimer.

2.29 Việc sử dụng theo phương án 2.28, trong đó rối loạn nhận thức này là bệnh tâm thần phân liệt.

2.30 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau

bệnh lý thần kinh, hoặc cơn đau do bệnh viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đau nửa đầu, bệnh đau đầu từng cơn, chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau dây thần kinh do bệnh herpes, chứng đau dây thần kinh nói chung, cơn đau nội tạng, đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính, chứng đau dây thần kinh sau bệnh herpes, bệnh thần kinh do bệnh đái tháo đường gây ra, cơn đau rễ thần kinh, bệnh đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu hoặc cổ, cơn đau dữ dội hoặc khó chữa, cơn đau cảm thụ thần kinh, đau thối, cơn đau sau phẫu thuật, hoặc cơn đau do bệnh ung thư.

2.31 Phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau bệnh lý thần kinh, hoặc cơn đau do bệnh viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đau nửa đầu, bệnh đau đầu từng cơn, chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau dây thần kinh do bệnh herpes, chứng đau dây thần kinh nói chung, cơn đau nội tạng, đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính, chứng đau dây thần kinh sau bệnh herpes, bệnh thần kinh do bệnh đái tháo đường gây ra, cơn đau rễ thần kinh, bệnh đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu hoặc cổ, cơn đau dữ dội hoặc khó chữa, cơn đau cảm thụ thần kinh, đau thối, cơn đau sau phẫu thuật, hoặc cơn đau do bệnh ung thư gây ra, mà phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 với liều hữu hiệu để điều trị bệnh.

2.32 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 dùng để điều trị các rối loạn ngoại vi như giảm nội nhãn áp ở bệnh tăng nhãn áp và điều trị bệnh khô mắt và khô môi bao gồm cả hội chứng Sjogren.

2.33 Phương pháp điều trị các rối loạn ngoại vi như giảm nội nhãn áp ở bệnh tăng nhãn áp và điều trị bệnh khô mắt và khô môi bao gồm cả hội chứng Sjogren, mà phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 với liều hữu hiệu để điều trị bệnh.

2.34 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của cơn đau cấp tính, cơn đau mạn tính, cơn đau bệnh lý thần kinh, hoặc cơn đau do bệnh viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đau nửa đầu, bệnh đau đầu từng cơn, chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau dây thần kinh do bệnh herpes, chứng đau dây thần kinh nói chung, cơn đau nội tạng, đau do bệnh viêm xương khớp mãn tính, chứng đau dây thần kinh sau bệnh

herpes, bệnh thần kinh do bệnh đái tháo đường gây ra, cơn đau rễ thần kinh, bệnh đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu hoặc cổ, cơn đau dữ dội hoặc khó chứa, cơn đau cảm thụ thần kinh, đau thấu, cơn đau sau phẫu thuật, hoặc cơn đau do bệnh ung thư hoặc dùng để điều trị các rối loạn ngoại vi như giảm nội nhãn áp ở bệnh tăng nhãn áp và điều trị bệnh khô mắt và khô môi kể cả hội chứng Sjogren.

2.35 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị các tổn thương ở da ví dụ do bệnh pemphigut nói chung, bệnh viêm da dạng herpes, dạng pemphigut và các tình trạng phỏng rộp khác ở da.

2.36 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị, phòng tránh, làm giảm hoặc đảo ngược các tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng và nhu động ruột-dạ dày đã bị thay đổi như chứng khó tiêu chức năng, hội chứng rối loạn tiêu hóa, trào ngược axit thực quản-dạ dày (gastroesophageal acid reflux - GER) và giảm nhu động thực quản, các triệu chứng liệt dạ dày và bệnh tiêu chảy mạn tính.

2.37 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 để dùng trong việc điều trị loạn chức năng khứu giác như hội chứng Bosma-Henkin-Christiansen, ngộ độc hóa chất (ví dụ, selen và bạc), chứng giảm năng tuyến yên, hội chứng Kallmann, nứt sọ, điều trị khối u và tuyến giáp kém.

2.38 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 dùng để điều trị nghiện.

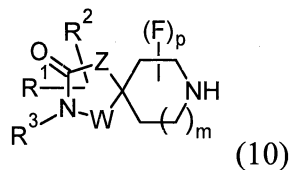
2.39 Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 dùng để điều trị rối loạn vận động như bệnh Parkinson, ADHD, bệnh Huntingdon, hội chứng Tourette và các hội chứng khác liên quan đến rối loạn chức năng sinh dopamin như bệnh dẫn yếu tố sinh bệnh cơ bản.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a)

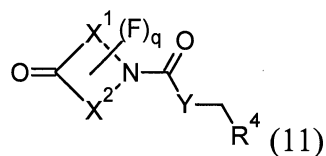
Các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Do đó, theo phương án khác (phương án 3.1), sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(A) cho hợp chất có công thức (10)

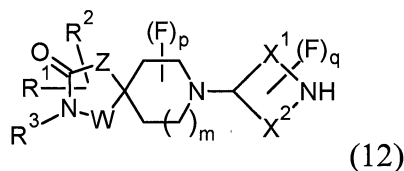


phản ứng với hợp chất có công thức (11):



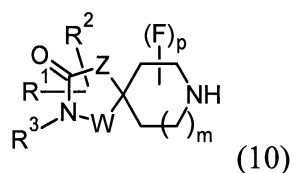
trong các điều kiện amin hóa khử; trong đó R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², W, Y, Z, m, p và q như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84; hoặc

(B) cho hợp chất có công thức (12):

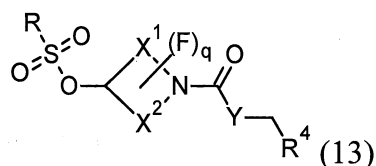


phản ứng với hợp chất có công thức Cl-C(=O)-CH₂-R⁴, với sự có mặt của bazơ; hoặc

(C) cho hợp chất có công thức (10)



phản ứng với hợp chất có công thức (13):



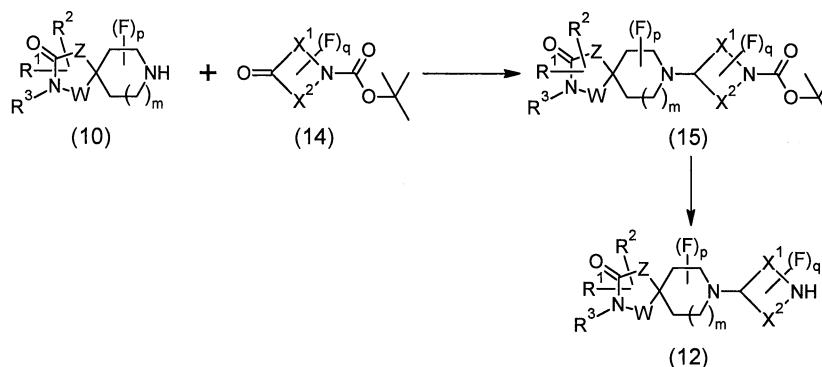
trong các điều kiện thế ái nhân; trong đó R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², W, Y, Z, m, p và q như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84; và tùy ý:

(D) chuyển hóa một hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) thành hợp chất khác có công thức (1) hoặc công thức (1a).

Theo quy trình theo phương án (A), piperidin dị vòng có công thức (10) được cho phản ứng với keton đã được thế có công thức (11) trong các điều kiện amin hóa khử. Phản ứng amin hóa khử này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng tác nhân khử bohđrua như natri triaxetoxo-bohđrua trong dung môi như điclotetan hoặc đicloetan chứa axit axetic.

Theo quy trình theo phương án (C), piperidin dị vòng có công thức (10) được cho phản ứng với sulfonic este (có công thức 13, R = metyl hoặc 4-metylbenzyl) trong phản ứng thế ái nhân mà thường được thực hiện cùng với việc tăng nhẹ nhiệt độ (ví dụ, đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C) ở dạng nguyên chất, không có dung môi, hoặc trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril hoặc đimetylaxetamit

Các hợp chất trung gian có công thức (12) có thể được điều chế theo một loạt các phản ứng được thể hiện trên Sơ đồ 1 dưới đây.

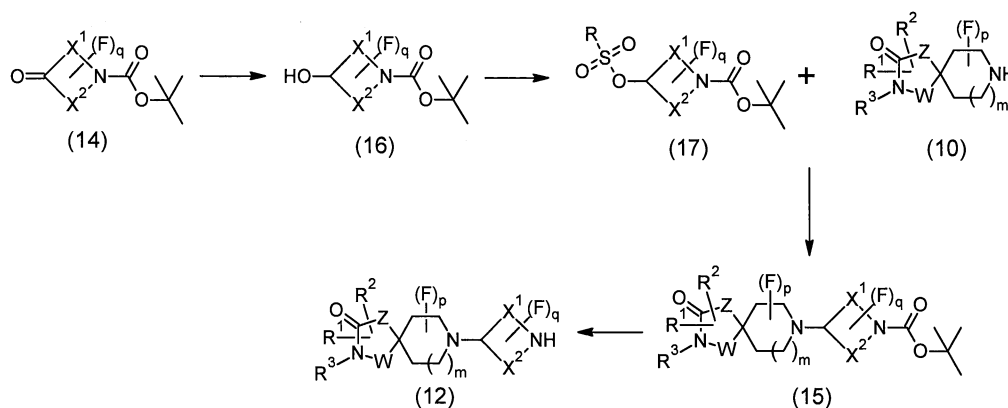


Sơ đồ 1

Theo sơ đồ phản ứng 1, piperidin dị vòng có công thức (10) được cho phản ứng với keton đã được bảo vệ bằng Boc (14) trong các điều kiện amin hóa khử. Phản ứng amin hóa khử này thường được thực hiện cùng với việc tăng nhẹ nhiệt độ (ví dụ, đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C) với sự có mặt của natri xyanobohđrua kết hợp với kẽm clorua hoặc natri triaxetoxibohđrua kết hợp với titan isopropoxit trong dung môi như điclotetan hoặc đicloetan chứa axit axetic để tạo ra chất trung gian piperidin hợp chất có công thức (15) mà sau đó được khử bảo vệ bằng cách loại bỏ nhóm

Boc bằng cách xử lý bằng axit (ví dụ, axit trifloaxetic trong điclometan) để tạo ra hợp chất có công thức (12).

Các hợp chất có công thức (12) còn có thể được điều chế theo trình tự phản ứng được thể hiện trên Sơ đồ 2 dưới đây.



Sơ đồ 2

Theo Sơ đồ 2, keton đã được bảo vệ bằng Boc có công thức (14) được khử thành rượu có công thức (16) bằng cách sử dụng natri bohđrua trong metanol. Sau đó, rượu có công thức (16) được hoạt hóa như sulfonic este (có công thức 17, R = metyl hoặc 4-metylbenzyl) bằng cách sử dụng sulfonyl clorua tương ứng trong điclometan với sự có mặt của amin bậc ba như trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin. Sulfonic este có công thức (17) được cho phản ứng với piperidin dị vòng có công thức (10) trong phản ứng thế ái nhân mà thường được thực hiện cùng với việc tăng nhẹ nhiệt độ (ví dụ, đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C) ở dạng nguyên chất, không có dung môi, hoặc trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, axetonitril hoặc đimetylaxetamid để tạo ra hợp chất có công thức (15), mà sau đó được khử bảo vệ bằng cách loại bỏ nhóm Boc bằng cách xử lý bằng axit (ví dụ, axit trifloaxetic trong điclometan) để tạo ra hợp chất có công thức (12).

Sau khi được tạo ra, một hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a), hoặc chất dẫn xuất đã được bảo vệ của chúng, có thể được chuyển hóa thành hợp chất khác có công thức (1) hoặc công thức (1a) theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về quy trình tổng hợp để chuyển hóa một nhóm chức thành nhóm chức khác được nêu trong các sách giáo khoa như *Advanced Organic Chemistry* và *Organic Syntheses* (xem các tài liệu viện dẫn nêu

trên) hoặc *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, tập 1 đến 17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

Trong nhiều phản ứng trong số các phản ứng nêu trên, có thể cần bảo vệ một hoặc nhiều nhóm để tránh xảy ra phản ứng tại vị trí không mong muốn trên phân tử. Các ví dụ về nhóm bảo vệ, và các phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức, có thể được thấy trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Các hợp chất tạo ra được theo các phương pháp nêu trên có thể được phân tách và tinh chế theo phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các ví dụ về phương pháp này bao gồm kỹ thuật kết tinh lại và kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột (ví dụ, sắc ký cực nhanh) và sắc ký lỏng cao áp.

Dược phẩm

Mặc dù hoạt chất có thể được dùng riêng, song việc trình bày dưới dạng dược phẩm (ví dụ, dạng chế phẩm) được ưu tiên.

Do đó, theo phương án khác (phương án 4.1) sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1.1 đến 1.84 cùng với ít nhất một tá dược được dụng.

Theo một phương án, (phương án 4.2), dược phẩm này là dược phẩm ở dạng viên nén.

Theo phương án khác (phương án 4.3), dược phẩm này là dược phẩm ở dạng viên nang.

Ví dụ, các tá dược được dụng có thể được chọn từ, các chất mang (ví dụ, chất mang rắn, chất mang lỏng hoặc chất mang bán rắn), các tá dược, các chất pha loãng (ví dụ các chất làm loãng ở trạng thái rắn như các chất độn hoặc các tác nhân độn; và các chất pha loãng ở trạng thái lỏng như các dung môi và các đồng dung môi), các tác nhân nghiền, các chất kết dính, các chất trợ chảy, các chất bao, các tác nhân kiểm soát mức độ giải phóng (ví dụ, các polyme hoặc các loại sáp làm trễ hoặc trì hoãn sự giải phóng), các tác nhân liên kết, các chất gây rã, các chất đệm, các chất làm trơn, chất bảo quản,

các tác nhân diệt nấm và diệt vi khuẩn, các chất chống oxy hóa, các chất đệm, các tác nhân điều chỉnh độ ưu trương, các tác nhân làm đặc, chất tạo vị các tác nhân, các chất làm ngọt, các chất tạo màu, các chất làm mềm, các tác nhân giấu vị, các chất làm ổn định hoặc tá dược bất kỳ khác thường được dùng trong các dược phẩm.

Thuật ngữ “dược dụng” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để dùng trong tiếp xúc với mô của đối tượng (ví dụ, đối tượng là người) mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ. Mỗi tá dược còn phải là “dược dụng” theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm.

Các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA chẳng hạn.

Các dược phẩm có thể ở dạng bất kỳ thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, trong mũi, trong phổi, dưới lưỡi, mắt, vào tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da.

Các dạng liều dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm viên nén (đã được bao hoặc không được bao), viên nang (vỏ cứng hoặc vỏ mềm), viên thuốc nén đã được bao để dùng qua đường miệng, viên tròn, viên ngậm, siro, dung dịch, bột, hạt, cốm ngọt và huyền phù, viên nén để dùng dưới lưỡi, viên nhai hoặc cao dán như cao dán qua má.

Các dược phẩm ở dạng viên nén có thể chứa liều đơn vị của hoạt chất cùng với chất pha loãng trợ hoặc chất mang như đường hoặc rượu đường, ví dụ; lactoza, sucroza, sorbitol hoặc manitol; và/hoặc chất pha loãng không có nguồn gốc từ đường như natri cacbonat, canxi phosphat, canxi cacbonat, hoặc xenluloza hoặc chất dẫn xuất của chúng như xenluloza vi tinh thể (MCC), methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, và tinh bột như tinh bột ngô. Viên nén còn có thể chứa các thành phần chuẩn như tác nhân liên kết và tác nhân nghiền như polyvinylpyrrolidon, các chất gây rã (ví dụ, các polyme liên kết ngang dễ trương nở như carboxymethylxenluloza liên kết ngang), các tác nhân làm trơn (ví dụ, stearat), chất bảo quản (ví dụ, paraben), các chất chống oxy hóa (ví dụ, BHT), các chất đệm (ví dụ phosphat hoặc dung dịch đệm xitrat), và các chất

sủi như hỗn hợp xitrat/bicacbonat. Các tá dược này là đã biết và không cần bàn luận chi tiết trong bản mô tả này.

Viên nén có thể được thiết kế để giải phóng thuốc khi tiếp xúc với dịch dạ dày (giải phóng ngay lập tức viên nén) hoặc để giải phóng theo cách kiểm soát được (giải phóng viên nén theo cách kiểm soát được) trong khoảng thời gian kéo dài hoặc ở cùng cụ thể của dải dạ dày-ruột (GI).

Các dược phẩm thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% (trọng lượng) đến 95%, tốt hơn là % (trọng lượng) và tá dược được dụng (ví dụ như xác định trên đây) hoặc kết hợp các tá dược này với lượng nằm trong khoảng từ 99% (trọng lượng) đến 5% (trọng lượng). Tốt hơn, nếu các dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% (trọng lượng) đến 90% (trọng lượng) và tá dược được dụng hoặc hỗn hợp tá dược với lượng nằm trong khoảng từ 80% (trọng lượng) đến 10%. Các dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 95%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20% đến 90%. Ví dụ, các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị, như ở dạng ống thuốc tiêm, lọ, viên đặt hậu môn, bơm tiêm đã nạp thuốc sẵn, viên thuốc ngậm, bột, viên nén hoặc viên nang.

Ví dụ, viên nén và viên nang có thể chứa 0% đến 20% chất gây rã, 0% đến 5% chất làm trơn, 0% đến 5% chất trợ chảy và/hoặc 0% đến 99% (trọng lượng) chất độn/ hoặc tác nhân độn (tùy theo liều thuốc). Chúng còn có thể chứa 0% đến 10% (trọng lượng) chất kết dính polyme, 0% đến 5% (trọng lượng) chất chống oxy hóa, 0% đến 5% (trọng lượng) chất tạo màu. Ngoài ra, các viên nén giải phóng chậm thường chứa 0% đến 99% (trọng lượng) các polyme kiểm soát mức độ giải phóng (ví dụ, tri hoãn) (tùy theo liều). Màng bao của viên nén hoặc viên nang thường chứa 0% đến 10% (trọng lượng) polyme, 0% đến 3% (trọng lượng) chất tạo màu, và/hoặc 0% đến 2% (trọng lượng) chất làm mềm.

Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường chứa 0% đến 20% (trọng lượng) dung dịch đậm, 0% đến 50% (trọng lượng) đồng dung môi, và/hoặc 0% đến 99% (trọng lượng) nước để tiêm (WFI) (tùy theo liều và nếu được sấy khô ở nhiệt độ thấp). Các chế phẩm để tiêm bắp còn có thể chứa 0% đến 99% (trọng lượng) dầu.

Dược phẩm có thể được cấp cho bệnh nhân trong “gói dùng cho bệnh nhân” chứa toàn bộ liệu trình điều trị trong một gói, thường là gói vi thuốc.

Các hợp chất có công thức (1) hoặc công thức (1a) thường được trình bày ở dạng liều đơn vị và, ở dạng đó, nó thường chứa đủ hợp chất để tạo ra hoạt tính sinh học ở mức mong muốn. Ví dụ, chế phẩm có thể chứa từ 1 nanogam đến 2 gam hoạt chất, ví dụ từ 1 nanogam đến 2 miligam hoạt chất. Trong các khoảng này, lượng hợp chất trong các khoảng phụ cụ thể là 0,1 miligam đến 2 gam hoạt chất (thông thường hơn là từ 10 miligam đến 1 gam, ví dụ 50 miligam đến 500 miligam), hoặc 1 microgam đến 20 miligam (ví dụ 1 microgam đến 10 miligam, ví dụ 0,1 miligam đến 2 miligam hoạt chất).

Đối với các dược phẩm để dùng qua đường miệng, dạng liều đơn vị có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 miligam đến 2 gam, thông thường hơn là 10 miligam đến 1 gam, ví dụ, 50 miligam đến 1 gam, ví dụ 100 miligam đến 1 gam.

Hoạt chất được dùng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị (ví dụ người hoặc động vật) với lượng đủ để đạt được tác dụng điều trị bệnh mong muốn (lượng hữu hiệu). Lượng chính xác của hợp chất được dùng có thể được xác định bởi bác sỹ theo dõi theo các quy trình chuẩn.

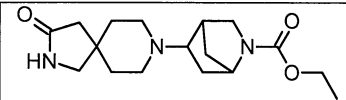
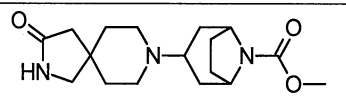
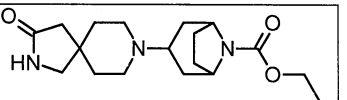
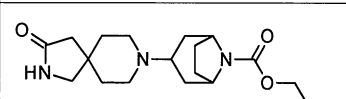
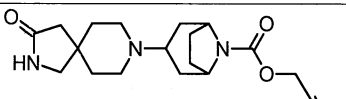
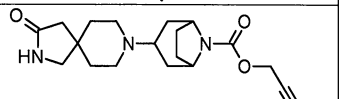
Ví dụ thực hiện sáng chế

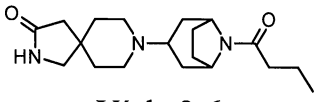
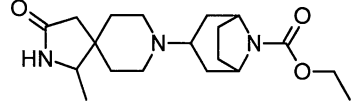
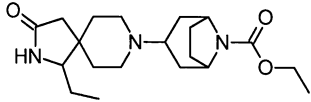
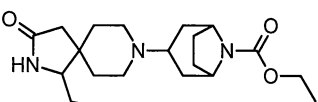
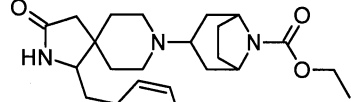
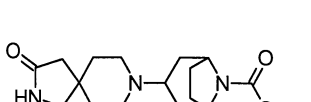
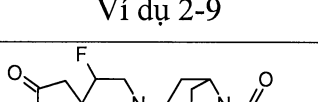
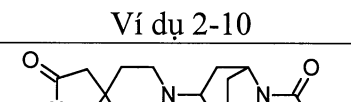
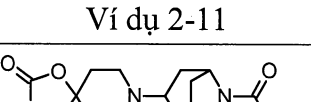
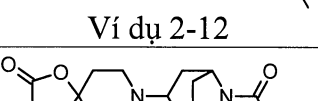
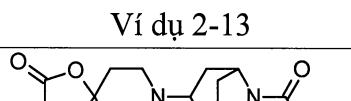
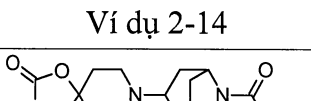
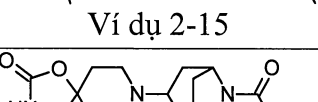
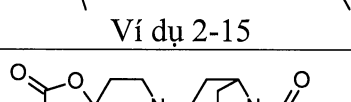
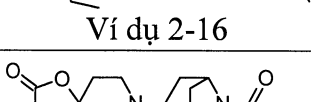
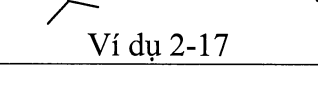
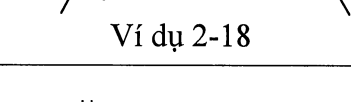
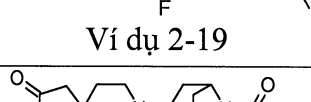
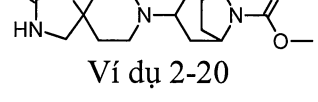
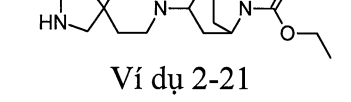
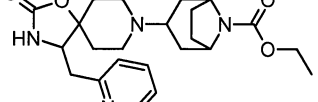
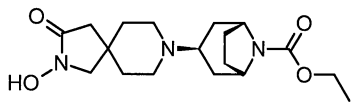
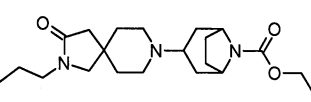
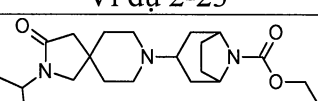
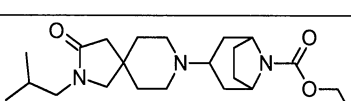
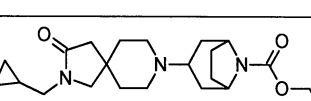
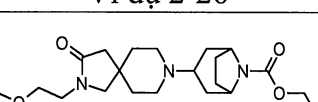
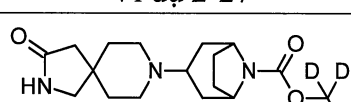
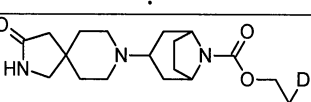
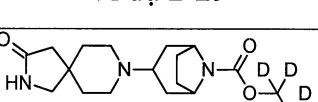
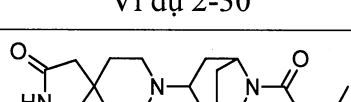
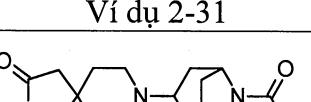
Sáng chế sẽ được minh họa, nhưng không chỉ giới hạn, bằng cách tham chiếu đến các phương án cụ thể đã được bộc lộ trong các ví dụ sau.

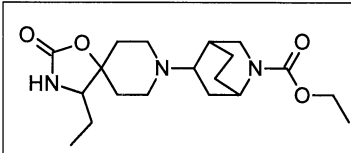
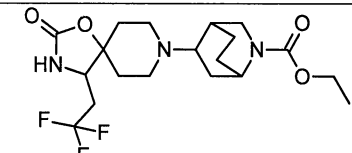
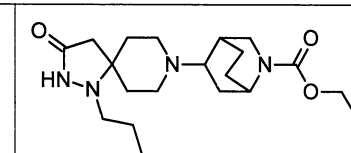
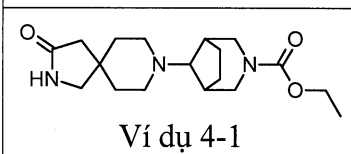
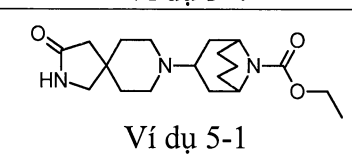
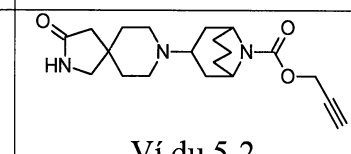
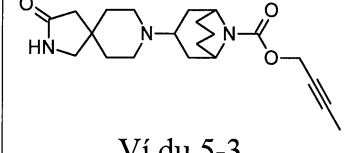
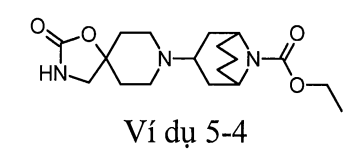
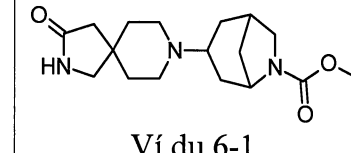
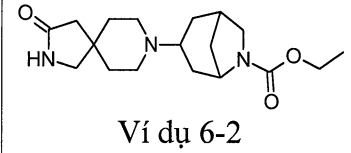
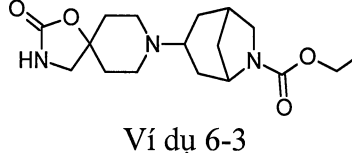
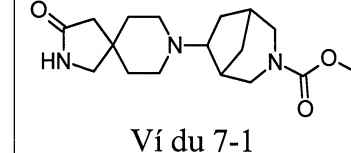
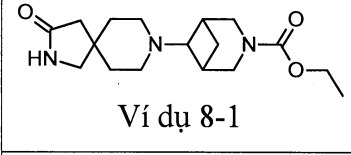
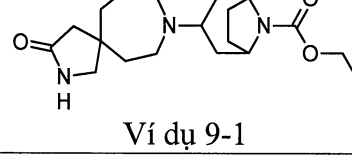
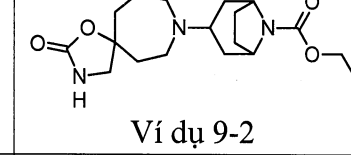
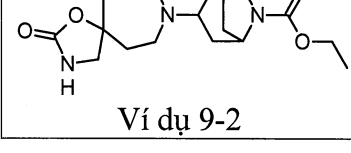
Các ví dụ 1-1 đến 9-2 (trong đó tất cả các ví dụ nằm ngoài phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ như các ví dụ 2-18, 2-20 đến 2-22 hoặc 3-5 không phải một phần của sáng chế mà chỉ dùng để tham khảo)

Các hợp chất theo các ví dụ 1-1 đến 9-2 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây đã được điều chế. Các tính chất NMR và LCMS của chúng và các phương pháp được áp dụng để điều chế chúng được thể hiện trong Bảng 3. Các nguyên liệu ban đầu đối với mỗi theo các Ví dụ được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 1

		
Ví dụ 1-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2
		
Ví dụ 2-3	Ví dụ 2-4	Ví dụ 2-5

 Ví dụ 2-6	 Ví dụ 2-7	 Ví dụ 2-8
 Ví dụ 2-9	 Ví dụ 2-10	 Ví dụ 2-11
 Ví dụ 2-12	 Ví dụ 2-13	 Ví dụ 2-14
 Ví dụ 2-15	 Ví dụ 2-15	 Ví dụ 2-16
 Ví dụ 2-17	 Ví dụ 2-18	 Ví dụ 2-19
 Ví dụ 2-20	 Ví dụ 2-21	 Ví dụ 2-22
 Ví dụ 2-23	 Ví dụ 2-24	 Ví dụ 2-25
 Ví dụ 2-26	 Ví dụ 2-27	 Ví dụ 2-28
 Ví dụ 2-29	 Ví dụ 2-30	 Ví dụ 2-31
 Ví dụ 2-32	 Ví dụ 2-33	 Ví dụ 2-34
 Ví dụ 2-35	 Ví dụ 3-1	 Ví dụ 3-2

 Ví dụ 3-3	 Ví dụ 3-4	 Ví dụ 3-5
 Ví dụ 4-1	 Ví dụ 5-1	 Ví dụ 5-2
 Ví dụ 5-3	 Ví dụ 5-4	 Ví dụ 6-1
 Ví dụ 6-2	 Ví dụ 6-3	 Ví dụ 7-1
 Ví dụ 8-1	 Ví dụ 9-1	 Ví dụ 9-2
 Ví dụ 9-2		

Các quy trình chung

Nếu chu trình điều chế không được nêu thì chất trung gian có liên quan là sẵn có trên thị trường. Các chất phản ứng sẵn có trên thị trường được sử dụng không cần tinh chế thêm. Nhiệt độ trong phòng (rt) là nhiệt độ nằm trong khoảng 20°C đến 27°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^1H được ghi nhận ở tần số 300MHz hoặc 400MHz trên dụng cụ Bruker hoặc Varian. Trị số của độ dịch chuyển hóa học được biểu hiện theo phần triệu (ppm), tức là trị số (δ). Các chữ viết tắt sau được dùng cho chỉ số đa bội của các tín hiệu NMR: s=vạch đơn, br=rộng, d=vạch đôi, t=vạch ba, q=vạch bốn, quint=vạch năm, td=ba vạch đôi, tt=ba vạch ba, qd=bốn vạch đôi, ddd=hai cặp vạch đôi, ddt=hai cặp vạch ba, m=đa vạch. Hằng số liên hợp được liệt kê theo trị số J , được đo theo Hz. Các kết quả NMR và phổ khối được chỉnh để giải thích cho các pic nền. Sắc ký là sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel 60 mesh đến 120 mesh và thực hiện trong các điều kiện áp suất khí quyển nitơ (sắc ký cực nhanh). TLC để theo dõi phản

ứng là TLC thực hiện bằng cách sử dụng pha động đã chỉ định và silicagel F254 (Merck) làm pha tĩnh. Các phản ứng gián tiếp nhờ vi sóng được thực hiện trong thiết bị phản ứng Biotage Initiator hoặc thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover.

Các thử nghiệm LCMS thường được thực hiện bằng cách áp dụng các điều kiện phun điện tử như đã được cụ thể hóa cho từng hợp chất trong các điều kiện sau:

Các phương pháp LCMS A và B

Dụng cụ: Waters Alliance 2795, thiết bị dò Waters 2996 PDA, Micromass ZQ; Cột: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micron, 2,1 x 20mm hoặc Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micron, 2,0 x 30mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi D trong C (%)] : Phương pháp A: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 hoặc Phương pháp B: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; các dung môi: dung môi C = 2,5l H₂O + 2,5ml dung dịch amoniac; dung môi D = 2,5l MeCN + 135ml H₂O + 2,5ml dung dịch amoniac); thể tích nạp 3μl; dò bằng tia cực tím 230nm đến 400nm; nhiệt độ cột 45°C; Lưu tốc 1,5ml/phút.

Phương pháp LCMS C

Dụng cụ: Agilent 1260 Infinity LC với bộ dò mảng diot, Agilent 6120B Single Quadrupole MS với nguồn API-ES; Cột: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micron, 2,0 x 30mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%)] : Phương pháp: 0,00/5, 2,00/95, 2,50/95, 2,60/5, 3,00/5; các dung môi: dung môi A = 2,5l H₂O + 2,5ml (28% NH₃ trong H₂O); dung môi B = 2,5l MeCN + 129ml H₂O + 2,7ml (28% NH₃ trong H₂O); thể tích nạp 0,5μl; dò bằng tia cực tím 190nm đến 400nm; nhiệt độ cột 40°C; Lưu tốc 1,5ml/phút.

Các phương pháp LCMS D và E

Dụng cụ: HP 1100 với G1315A DAD, Micromass ZQ; Cột: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micron, 2,1 x 20mm hoặc Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micron, 2,0 x 30mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi D trong C (%)] : Phương pháp D: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 hoặc Phương pháp E: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; các dung môi: dung môi C = 2,5l H₂O + 2,5ml 28% amoniac trong dung dịch H₂O; dung môi D = 2,5l MeCN + 135ml H₂O + 2,5ml 28% amoniac trong dung dịch H₂O); thể tích nạp 1μl; dò bằng tia cực tím 230nm đến 400nm; khối lượng dò 130 đến 800 AMU (phun điện tử +ve và -ve); nhiệt độ cột 45°C; Lưu tốc 1,5ml/phút.

Phương pháp LCMS F:

Dụng cụ: hạng Waters Acquity H, mảng diot quang, thiết bị dò SQ; Cột: BEH C18, 1,7 micron, 2,1 x 50mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%]): 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,50/100, 3,30/100 4,00/5; các dung môi: dung môi A = 5mM amoni axetat và 0,1% axit formic trong H₂O; dung môi B = 0,1% axit formic trong MeCN; thể tích nạp 2μl; dò bằng tia cực tím 200nM đến 400nM; khối lượng dò 100 đến 1200 AMU (phun điện tử +ve); cột ở nhiệt độ môi trường; Lưu tốc 0,5ml/phút.

Phương pháp LCMS G:

Dụng cụ: Waters 2695, mảng diot quang, thiết bị dò ZQ-2000; Cột: X-Bridge C18, 5 micron, 150 x 4,6mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%]): 0,00/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10 12,00/10; các dung môi: dung môi A = 0,1% amoniac trong H₂O; dung môi B = 0,1% amoniac trong MeCN; thể tích nạp 10μl; dò bằng tia cực tím 200nM đến 400nM; khối lượng dò 60 đến 1000 AMU (phun điện tử +ve); cột ở nhiệt độ môi trường; Lưu tốc 1,0ml/phút.

Phương pháp LCMS H:

Dụng cụ: Waters 2695, mảng diot quang, thiết bị dò ZQ-2000; Cột: X-Bridge C18, 5 micron, 150 x 4,6mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%]): 0,00/100, 7,00/50, 9,00/0, 11,00/0, 11,01/100, 12,00/100; các dung môi: dung môi A = 0,1% amoniac trong H₂O; dung môi B = 0,1% amoniac trong MeCN; thể tích nạp 10μl; dò bằng tia cực tím 200nM đến 400nM; khối lượng dò 60 đến 1000 AMU (phun điện tử +ve); cột ở nhiệt độ môi trường; Lưu tốc 1,0ml/phút.

Phương pháp LCMS I:

Dụng cụ: Waters Acquity UPLC, thiết bị dò Waters 3100 PDA, SQD; Cột: Acquity HSS-T3, 1,8 micron, 2,1 x 100mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%]): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; các dung môi: dung môi A = dung dịch nước axit trifloaxetic 0,1%; dung môi B = axetonitril; thể tích nạp 1μl; bước sóng phát hiện 214nm; nhiệt độ cột 30°C; Lưu tốc 0,3ml mỗi phút.

Phương pháp LCMS J:

Dụng cụ: Waters 2695, mảng diot quang, thiết bị dò ZQ-2000; Cột: X-Bridge C18, 3,5 micron, 50 x 4,6mm; Gradient [thời gian (phút)/dung môi B trong A (%]):

0,01/0, 0,20/0, 5,00/90, 5,80/95, 7,20/95, 7,21/100, 10,00/100; các dung môi: dung môi A = 0,1% amoniac trong H₂O; dung môi B = 0,1% amoniac trong MeCN; thể tích nạp 10µl; dò bằng tia cực tím 200nm đến 400nm; khối lượng dò 60 đến 1000 AMU (phun điện tử +ve); cột ở nhiệt độ môi trường; Lưu tốc 1,0ml/phút.

Dữ liệu LCMS trong phần thử nghiệm được thể hiện theo định dạng: khối lượng ion, thời gian lưu, hoạt tính UV.

Các chữ viết tắt

d	=	ngày
DCE	=	đicloetan
DCM	=	điclometan
DIPEA	=	điisopropyletylamin
DMF	=	đimetylformamit
DMSO	=	đimetylsulfoxit
DPPA	=	điphenylphosphoryl azit
ES	=	ion hóa phun điện tử
Et ₃ N	=	trietylamin
EtOAc	=	etyl axetat
h	=	giờ
HPLC	=	sắc ký lỏng cao áp
LC	=	sắc ký lỏng
LDA	=	lithi diisopropylamit
LiHMDS	=	lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeCN	=	axetonitril
MeOH	=	metanol
min	=	phút
MS	=	phổ khối
N ₂	=	nitơ
NaCNBH ₃	=	natri xyanobohyđrua
NMR	=	cộng hưởng từ hạt nhân
rt	=	nhiệt độ trong phòng
sat.	=	bão hòa
sol.	=	dung dịch

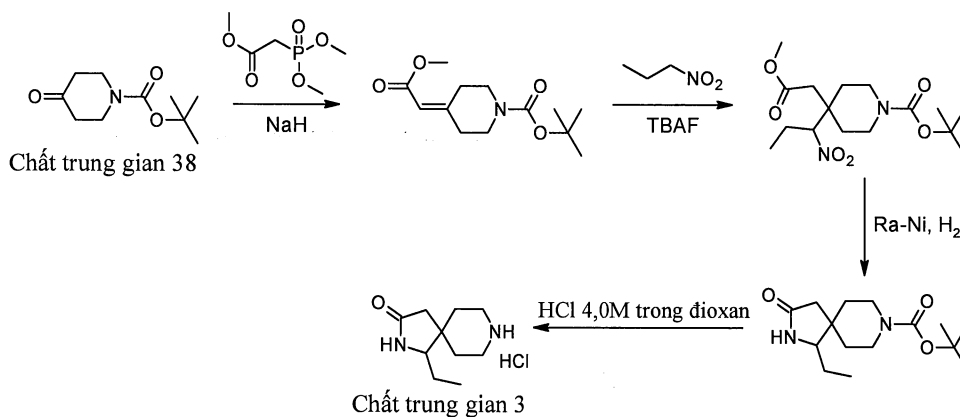
SFC	=	sắc ký lỏng siêu tới hạn
STAB	=	natri triaxetoxybohyđrua
TBAF	=	tetra butyl amoni florua
THF	=	tetrahyđrofuran
TLC	=	sắc ký lớp mỏng

Các tiền tố *n*-, *s*-, *i*-, *t*- và *tert*- có nghĩa thông thường của chúng: mạch thẳng, bậc hai, *iso*, và bậc ba.

Tổng hợp các chất trung gian:

Chu trình 1

Quy trình điển hình để điều chế piperidin, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế chất trung gian 3 là 1-ethyl-2,8-diazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl



Natri hyđrua trong dầu khoáng (60%, 11,9g, 297mmol) được hòa tan trong DMF (200ml) và metyl 2-(đimetoxyphosphoryl)axetat (52,0g, 286mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (45,5g, 228mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước đá (20ml), lọc và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyliđen)piperidin-1-carboxylat (42,5g, 72,9%) ở dạng rắn màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($M+H$)⁺ (ES⁺), ở 2,47 phút, UV hoạt tính

Tert-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyliđen)piperidin-1-carboxylat (5,0g, 19,60mmol) được hòa tan trong THF (50,0ml), sau đó 1,0M TBAF trong THF (25,5ml, 25,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là 1-nitro propan (2,62g, 29,4mmol), hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 70°C trong thời gian 24

giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá lạnh (150ml), chiết by EtOAc (500ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 250ml), các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng (Na_2SO_4). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit pha thường, 0% đến 6% EtOAc trong hexan) để tạo ra tert-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl)-4-(1-nitropropyl) piperidin-1-carboxylat (1,1g, 40,9%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+), ở 2,43 phút, UV không hoạt tính

Tert-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl)-4-(1-nitropropyl)piperidin-1-carboxylat (0,7g, 2,03mmol) được hòa tan trong MeOH (15ml) và Raney®-Niken (140,0mg, 20% trọng lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được sục khí H_2 và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra tert-butyl 1-etyl-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (0,28g, 48,0%) ở dạng rắn màu trắng.

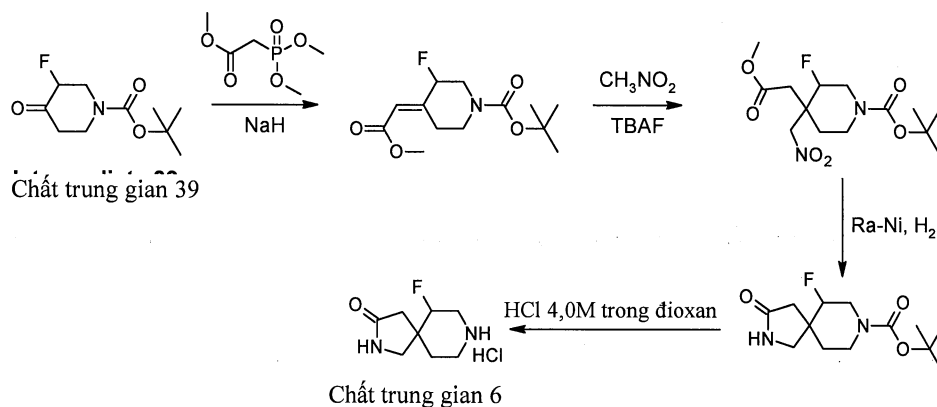
LCMS (phương pháp F): m/z 283 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+), ở 1,95 phút, UV không hoạt tính

Tert-butyl 1-etyl-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (0,27g, 0,96mmol) được hòa tan 4,0M HCl trong 1,4-dioxan (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền cùng với dietyl ete để tạo ra Chất trung gian 3 là 1-etyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl, (0,15g, 84,7%) ở dạng rắn màu trắng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 2

Quy trình điển hình để điều chế keton, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 6 là 6-flu-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl



Natri hydrua trong dầu khoáng (60%, 0,18g, 4,6mmol) được tạo huyền phù trong THF (12ml) và metyl 2-(đimetoxyphosphoryl)axetat (0,84g, 4,6mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó *tert*-butyl-3-flo-4-oxo-piperidin-1-carboxylat (1,0g, 4,6mmol) trong THF (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó được tủa bằng nước (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20ml) và nước muối (20ml), sau đó được làm khô bằng (Na₂SO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40µm đến 63µm, 60Å, 25ml mỗi phút, gradient 0% đến 35% EtOAc trong Isohexan]) để tạo ra *tert*-butyl 3-flo-4-(2-metoxy-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat (0,94g, 75%).

¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 9 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 2,74 - 2,96 (m, 2 H), 3,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 3 H), 4,02 - 4,20 (m, 1 H), 4,22 - 4,43 (m, 1H), 5,05 (ddd, *J* = 47,5, 4,5, 3,5 Hz, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 6,19 (s, 0,5H), 6,31 (s, 0,5H)

Tert-butyl 3-flo-4-(2-metoxy-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat (0,94g, 3,5mmol) và nitrometan (0,32g, 5,2mmol) được hòa tan trong 1,0M TBAF trong THF (10ml), hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 50°C trong khí quyển N₂ trong thời gian 2 ngày. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40µm đến 63µm, 60Å, 25ml mỗi phút, gradient 0% đến 40% EtOAc trong Isohexan]) để tạo ra *tert*-butyl 3-flo-4-(2-metoxy-2-oxoetyl)-4-(nitrometyl)piperidin-1-carboxylat (0,47g, 41%).

¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,37 (s, 9 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 1 H), 2,71 - 2,83 (m, 1 H), 2,94 - 3,08 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 3,60 (s, 3H), 3,66 - 3,84 (m, 1 H), 3,94 - 4,07 (m, 1 H), 4,64 - 4,71 (m, 1 H), 4,71 - 4,86 (m, 2 H)

Tert-butyl 3-flo-4-(2-metoxy-2-oxoetyl)-4-(nitrometyl)piperidin-1-carboxylat (0,47g, 1,41mmol) được hòa tan trong EtOH (50ml) và cho ba lần qua H-Cube[®] được lắp hệ thống khay chứa chất xúc tác ThalesNano CatCart[®], 70mm Raney[®]-Niken (THS01132) ở áp suất 40bar (4000kPa) và ở 50°C. Các dung môi được loại bỏ trong

chân không để tạo ra *tert*-butyl 6-flo-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,35g, 85%) ở dạng rắn màu trắng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

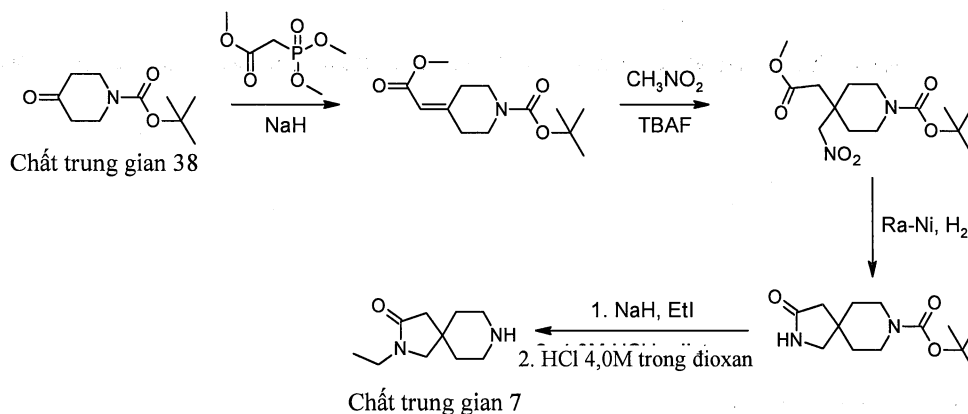
^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,37 (s, 9 H), 1,42 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,74 (m, 1 H), 2,12 (s, 2 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 2,94 - 3,06 (m, 1 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 3,28 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,83 - 4,02 (m, 1 H), 4,41 - 4,60 (m, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 1 H)

Tert-butyl 6-flo-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,35g, 1,27mmol) được tạo huyền phù trong 4M HCl trong 1,4-dioxan (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra Chất trung gian 6 là 6-flo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl, (0,27g, cho rằng là 100%) ở dạng rắn màu trắng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 3

Quy trình điều chế Chất trung gian 7, 2-ethyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl



Natri hydrua trong dầu khoáng (60%, 11,9g, 297mmol) được hòa tan trong DMF (200ml) và methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)axetat (52,0g, 286mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (45,5g, 228mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước đá (20ml), lọc và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyliden)piperidin-1-carboxylat (42,5g, 72,9%) ở dạng rắn màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+), ở 2,47 phút, UV hoạt tính

Tert-butyl 4-(2-metoxo-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat (42,5g, 166mmol) và nitro metan (11,2g, 183mmol) được hòa tan trong THF (200ml), 1,0M dung dịch chứa TBAF trong THF (250ml, 250mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở 70°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa H₂O (150ml) và EtOAc (90ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 90ml); các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit pha thường, 0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra tert-butyl 4-(2-metoxo-2-oxoetyl)-4-(nitrometyl)piperidin-1-carboxylat (40,3g, 76,5%) ở dạng rắn màu trắng.

LCMS (phương pháp F): m/z 261 (M+H-56)⁺ (ES⁺), ở 2,30 phút, UV không hoạt tính

Tert-butyl 4-(2-metoxo-2-oxoetyl)-4-(nitrometyl) piperidin-1-carboxylat (40,0g, 126mmol) và niken Raney (40,0g) được hòa tan trong EtOH (800ml) và hỗn hợp phản ứng này được sục khí H₂ trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit pha thường, 0% đến 4% MeOH trong DCM) để tạo ra tert-butyl 3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (22,9g, 71,2%) ở dạng rắn màu trắng.

LCMS (phương pháp F): m/z 255 (M+H)⁺ (ES⁺), ở 1,81 phút, UV không hoạt tính

60% NaH (0,63g, 15,7mmol) được hòa tan trong DMF (15,0ml) và tert-butyl 3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (1,00g, 3,92mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó etyl iodua (0,48ml, 5,88mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa H₂O (30ml) và EtOAc (25ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 25ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit pha thường, 0% đến 3% MeOH trong DCM) để tạo ra tert-butyl 2-etyl-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (1,0g, 90,3%) ở dạng rắn màu trắng.

LCMS (phương pháp F): m/z 283 (M+H)⁺ (ES⁺), ở 2,00 phút, UV không hoạt tính

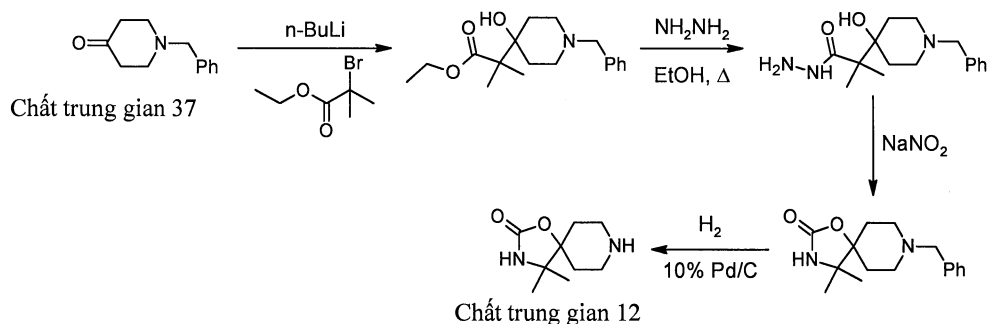
Tert-butyl 2-etyl-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-carboxylat (1,00g, 3,54mmol) được hòa tan trong 4,0M HCl trong 1,4-dioxan (15,0ml) và hỗn hợp phản

ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được nghiền cùng với axeton (3 x 10ml) để tạo ra Chất trung gian 7 là 2-ethyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl (0,55g, 71,2%) ở dạng rắn màu trắng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2

Chu trình 4

Quy trình điển hình để điều chế piperidin, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 12, 4,4-đimetyl-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on



Etyl este của axit 2-bromo-2-metylpropionic (15,4g, 79,2mmol) được hòa tan trong Et₂O (100ml) và làm lạnh đến -78°C trong khí quyển N₂. *n*-butyl lithi (99ml, 158mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ. N-benzyl-4-piperidon (10g, 52,8mmol) trong Et₂O (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (200ml) và sau đó được pha loãng bằng nước (500ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 15% EtOAc trong hexan) để tạo ra etyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-2-metylpropanoat (12,0g, 74,3%) ở dạng gồm màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 306 (M+H)⁺ (ES⁺), ở 1,79 phút, UV hoạt tính

Etyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-2-metylpropanoat (12,0g, 39,3mmol) và 85% hydrazin hydrat (80ml) được hòa tan trong EtOH (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở 100°C trong thời gian 120 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-2-metylpropanhydrazit (15,0g, 131%) ở dạng gồm màu vàng, mà được sử dụng thô ở bước tiếp theo.

LCMS (phương pháp F): m/z 292 ($M+H$)⁺ (ES^+), ở 1,37 phút, UV hoạt tính

2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-2-metylpropanhydrazit (15g, được cho là 39,3mmol) được hòa tan trong nước (60ml) và sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc (5ml), hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến 5°C. NaNO₂ (4,2g, 61,8mmol) trong nước (8ml) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 20% và pha loãng bằng nước (500ml), chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 2% MeOH trong DCM) để tạo ra 8-benzyl-4, 4-dimetyl-1-oxa-3,8-diazaspiro [4.5]đecan-2-on (5,0g, 46,4% [sau hai bước]) ở dạng rắn màu vàng.

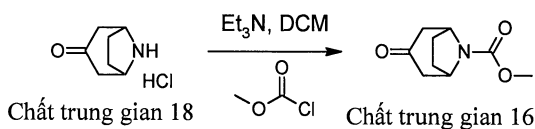
LCMS (phương pháp F): m/z 275 ($M+H$)⁺ (ES^+), ở 1,50 phút, UV hoạt tính

8-Benzyl-4,4-dimetyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]đecan-2-on (5,0g, 18,2mmol) được hòa tan trong MeOH (30ml). 10% Pd/C (0,5g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển H₂ (1atm) ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền cùng với Et₂O để tạo ra Chất trung gian 12 là 4,4-dimetyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]đecan-2-on (1,5g, 45,4%) ở dạng rắn màu vàng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 5

Quy trình điển hình để điều chế keton, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 16, metyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



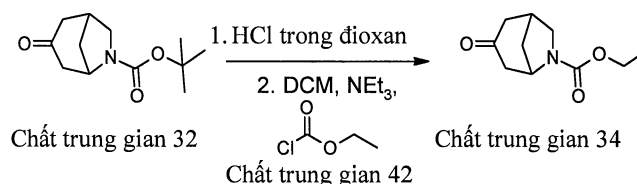
Nortropinon.HCl (1,00g, 6,1mmol) được tạo huyền phù trong DCM (20ml) và làm lạnh đến 0°C trong N₂, triethylamin (1,25g, 12,4mmol) và metyl clorofomat (0,64g, 6,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (20ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20ml) và nước muối (20ml), sau đó được sấy khô bằng (MgSO₄), các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế

theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40 μ m đến 63 μ m, 60 Å, 25ml mỗi phút, gradien 0% đến 6% MeOH trong DCM]) để tạo ra Chất trung gian 16 là metyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,88g, 77,6%) ở dạng gồm màu vàng nhạt.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 6

Quy trình điển hình để điều chế keton, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 34, etyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat

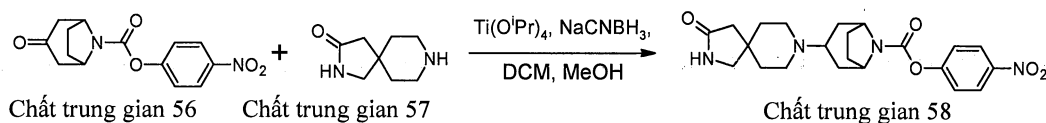


Tert-butyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat (0,60g, 2,7mmol) được bổ sung thành từng phần vào 4,0M HCl trong 1,4-đioxan (10ml, 40mmol), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ và sau đó các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (10ml) và Et₃N (0,75ml, 5,4mmol) và làm lạnh đến 0°C. Etyl clorofomat (0,28ml, 3,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM (10ml) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml), lớp nước được chiết bằng DCM (2 × 10ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng (MgSO₄), và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra Chất trung gian 34 là etyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat, (0,43g, 81%) ở dạng gồm màu vàng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 7

Quy trình điển hình để điều chế carbamat đã được hoạt hóa, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 58, 4-nitrophenyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



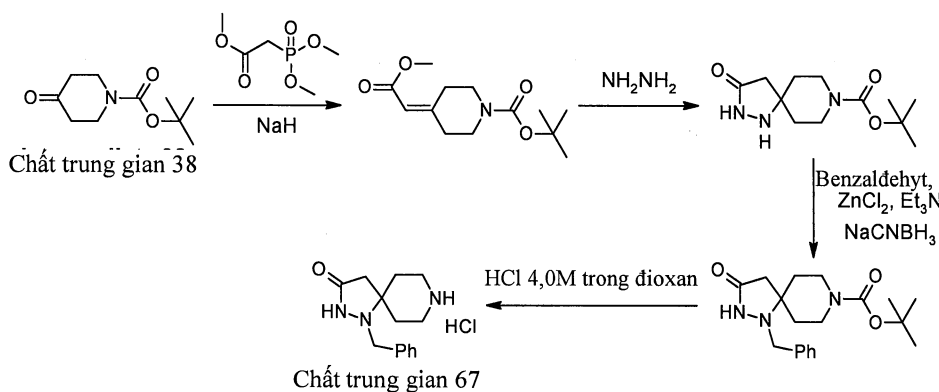
2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on (1,12g, 7,24mmol) và 4-nitrophenyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (2,10g, 7,24mmol) được hòa tan trong DCM

(10ml), xử lý bằng titan (IV) isopropoxit (2,57g, 9,05mmol), tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH (30ml) và NaCNBH_3 (0,91g, 14,48mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ qua đêm. Nước (10ml) và DCM (10ml) được bổ sung vào và dung dịch được cho qua đệm xelit để loại bỏ các chất rắn. Dịch lọc được tách và pha nước được chiết bằng DCM (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (25ml) và làm khô bằng cách cho chảy xuống qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [Khay SNAP KP-sil 10g do Biotage cung cấp, 40 μm đến 63 μm , 60Å, 10ml mỗi phút, gradien 0% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra Chất trung gian 58 là 4-nitrophenyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang, (204mg, 6,6%) ở dạng rắn như thủy tinh màu vàng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 8

Quy trình điển hình để điều chế piperidin, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 67, 1-benzyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]đecan-3-on HCl



Natri hydrua trong dầu khoáng (60%, 11,9g, 297mmol) được hòa tan trong DMF (200ml) và metyl 2-(dimetoxylphosphoryl)axetat (52,0g, 286mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (45,5g, 228mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước đá (20ml), lọc và các dung môi

được loại bỏ trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 4-(2-metoxyliden)piperidin-1-carboxylat (42,5g, 72,9%) ở dạng rắn màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($M+H$)⁺ (ES^+), ở 2,47 phút, UV hoạt tính

Hydrazin hydrat (1,1ml, 23,5mmol) được bổ sung vào *tert*-butyl 4-(2-metoxyliden)piperidin-1-carboxylat (3,0g, 11,8mmol) trong EtOH (20ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước (150ml) và EtOAc (120ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 120ml), và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng (Na_2SO_4). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit thông thường, kích thước mesh: 60 đến 120, 4,0% đến 10,0% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl 3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (1,78g, 59,3%) ở dạng rắn màu trắng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($M+H$)⁺ (ES^+), ở 1,70 phút, UV không hoạt tính

Tert-butyl 3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,3g, 1,18mmol), benzaldehyt (0,12ml, 1,29mmol), $ZnCl_2$ (8,0mg, 0,06mmol) và Et_3N (0,80ml, 5,89mmol) được hòa tan trong MeOH (10ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trước khi bổ sung $NaCNBH_3$ (222mg, 3,52mmol) thành từng phần vào và khuấy tiếp ở 40°C trong thời gian 30 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa H_2O (60ml) và EtOAc (40ml), và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 40ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4), dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn thô được tinh chế bằng cách nghiền tán nhỏ với hexan (3 x 3ml) để tạo ra *tert*-butyl 1-benzyl-3-oxo-1,2,8-triazaspiro [4.5] decan-8-carboxylat (320mg, 79,0%) ở dạng gồm màu vàng.

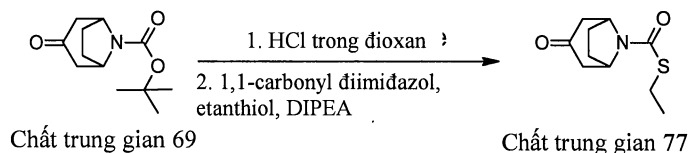
LCMS (phương pháp G): m/z 346 ($M+H$)⁺ (ES^+), ở 5,91 phút, UV hoạt tính

Tert-butyl 1-benzyl-3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (0,3g, 0,87mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml) và 4,0M HCl trong 1,4-dioxan (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách nghiền với Et_2O (3 x 3ml) để tạo ra Chất trung gian 67 là 1-benzyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-3-on (0,21g, 98,6%) ở dạng rắn màu trắng đục.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 9

Quy trình điển hình để điều chế keton như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 77, S-etyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat.

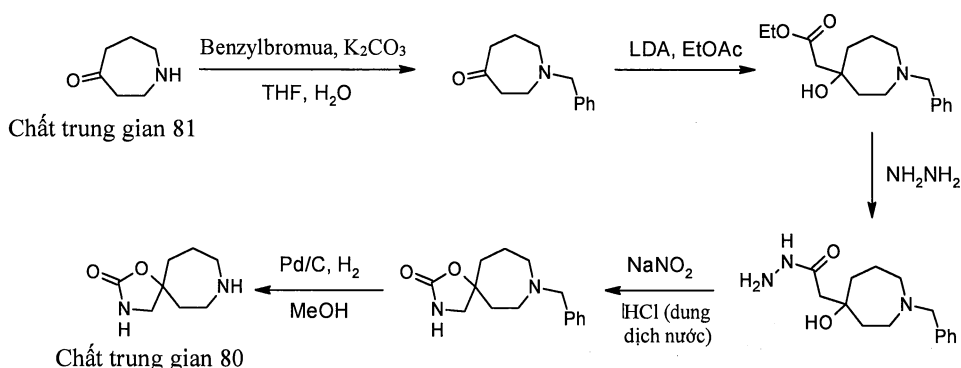


4,0M HCl trong 1,4-đioxan (10ml, 40mmol) được bổ sung vào *tert-butyl* 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (1,00g, 4,4mmol) trong 1,4-đioxan (3ml), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C trong thời gian 7 giờ và sau đó các dung môi được loại bỏ trong chân không. DIPEA (0,40ml, 2,5mmol), etanhiol (0,10ml, 1,8mmol) và 1,1-carbonyldiimidazol (0,29g, 1,8mmol) được bổ sung vào phần cặn (0,20g, 1,3mmol) trong DCM (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa H₂O (100ml) và EtOAc (70ml) và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 70ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (Silic đioxit thông thường, kích thước mesh: 60 đến 120, 20% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra Chất trung gian 77 là S-etyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat, (120mg, 45,1%) ở dạng dầu màu vàng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 10

Quy trình điển hình để điều chế Chất trung gian 80, 1-oxa-3,8-điazaspiro[4.6]undecan-2-on



Azepan-4-on HCl (32g, 214mmol), benzyl bromua (40g, 235mmol), K₂CO₃ (36g, 257mmol) và nước (40ml) được hòa tan trong THF (160ml) và khuấy ở 50°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H₂O (500ml), chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na₂SO₄) và các dung môi

được loại bỏ trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (Pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0 đến 15% EtOAc trong hexan) để tạo ra 1-benzylazepan-4-on (18,0g, 41,5%) ở dạng lỏng màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 204 ($M+H$)⁺ (ES^+), tại thời điểm 0,91 phút

Diisopropyl amin (24,1ml, 177,3mmol) được hòa tan trong THF (100ml), làm lạnh đến -78°C trong N₂, và 1,6M N-butyl lithi (89,0ml, 142,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 40 phút trước khi bổ sung EtOAc (9,4g, 160,4mmol) ở -78°C và khuấy tiếp trong thời gian 10 phút. 1-Benzylazepan-4-on (18g, 88,6mmol) trong THF (160ml) sau đó được bổ sung vào ở -78°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch bão hòa chứa NH₄Cl, pha loãng bằng nước (500ml), chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na₂SO₄) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (Pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra etyl 2-(1-benzyl-4-hydroxyazepan-4-yl)axetat (17,5g, 67,8%) ở dạng gồm màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 293 ($M+H$)⁺ (ES^+), tại thời điểm 1,60 phút

Etyl 2-(1-benzyl-4-hydroxyazepan-4-yl)axetat (17,5g, 59,9mmol) và hydrazin hydrat (100ml) được khuấy ở 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra 2-(1-benzyl-4-hydroxyazepan-4-yl)axetohydrazit (22g thô) ở dạng gồm màu vàng, mà được đưa thẳng đến bước tiếp theo.

LCMS (phương pháp K): m/z 278 ($M+H$)⁺ (ES^+), tại thời điểm 3,40 phút

2-(1-Benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)axetohydrazit (22,0g, 79,0mmol) được hòa tan trong H₂O (120ml) và axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc ở 0°C. NaNO₂ (14,0g, 197,6mmol) trong H₂O (30ml) ở 0°C được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 20%, pha loãng bằng H₂O (500ml), chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na₂SO₄) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 8% MeOH trong DCM) để tạo ra 8-benzyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-on (8,5g, 41,4%) ở dạng rắn màu vàng.

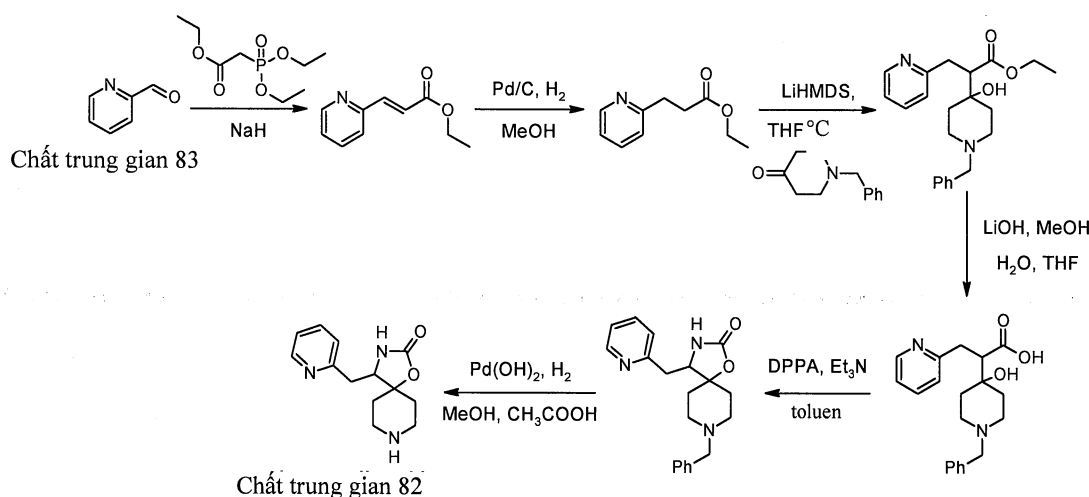
LCMS (phương pháp F): m/z 261 ($M+H$)⁺ (ES^+), tại thời điểm 1,44 phút

10% Pd/C (2,5g) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-benzyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-on (8,5g, 32,5mmol) trong MeOH (50ml) và huyền phù được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ ở áp suất 1atm H₂. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra Chất trung gian 80 là 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-on (5,3g, 94,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 11

Quy trình điển hình để điều chế piperidin như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 82, 4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on



Triethylphosphonoacetat (20,5ml, 102,7mmol) được bổ sung vào ở 0°C vào dung dịch chứa NaH (8,96g, 50% trong dầu khoáng, 186,9mmol) trong THF (160ml). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C, picolinaldehyt (10,00g, 93,4mmol) được bổ sung từ từ vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng H₂O (10ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng (Na₂SO₄) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh [pha thường, silicagel (100 đến 200 mesh), gradient 10% đến 30% EtOAc trong hexan] để tạo ra etyl (E)-3-(pyridin-2-yl)acrylat (7,90g, 49%) ở dạng lỏng.

m/z (ES⁺): 178 (M+H)⁺

10% Pd/C (0,80g, 50% ướt) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl (E)-3-(pyridin-2-yl)acrylat (7,9g, 23,0mmol) trong MeOH (100ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển H₂ (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn

hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit, được rửa kỹ bằng MeOH và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra ethyl 3-(pyridin-2-yl)propanoat (7,8g, 98%) ở dạng lỏng.

m/z (ES^+): 179 ($M+H$)⁺

LiHMDS (1M, 48,6ml, 48,6mmol) được bổ sung từ từ ở -78°C vào dung dịch ethyl 3-(pyridin-2-yl)propanoat (2,90g, 16,2mmol) trong THF (60ml), và khuấy trong thời gian 30 phút, tiếp theo bổ sung 1-benzylpiperidin-4-on (3,10g, 16,2mmol) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30ml) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng (Na_2SO_4) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh [pha thường, silicagel (100 đến 200 mesh), gradient 10% đến 30% EtOAc trong hexan] để tạo ra ethyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanoat (2,80g, 50%) ở dạng lỏng.

m/z (ES^+): 369 ($M+H$)⁺

LiOH.H₂O (1,28g, 30,4mmol) trong nước (10ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa ethyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanoat (2,80g, 7,61mmol) trong MeOH:THF (theo tỷ lệ 1:1, 30ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit axetic băng và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, làm khô bằng (Na_2SO_4) và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra axit 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanoic (2,16g, 84%) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

m/z (ES^+): 339 ($M+H$)⁺

DPPA (1,32ml, 6,13mmol) và Et₃N (0,84ml, 6,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(pyridin-2-yl)propanoic (1,70g, 5,11mmol) trong toluen (30ml) và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh [pha thường, silicagel (100 đến 200 mesh), gradient 1% đến 30% EtOAc trong hexan] để tạo ra 8-benzyl-4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (1,25g, 56%) ở dạng rắn màu trắng.

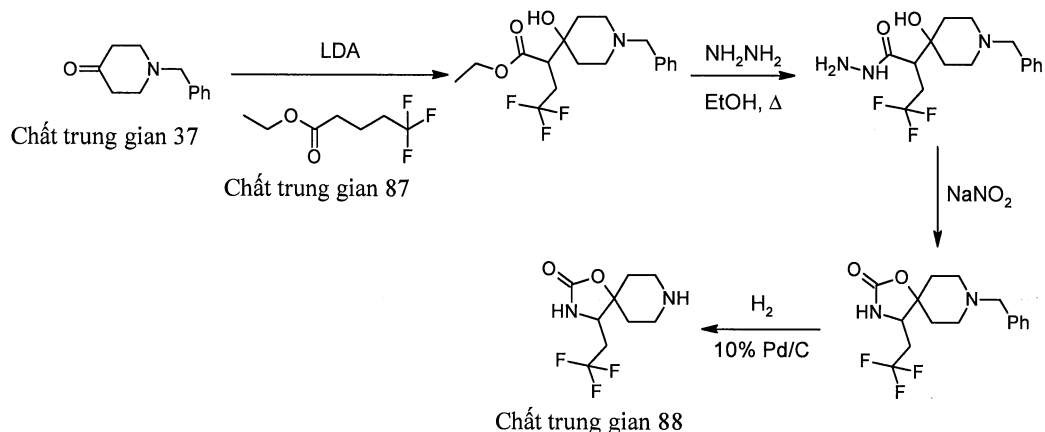
m/z (ES^+): 338 ($M+H$)⁺

10% $Pd(OH)_2$ trên than (0,15g, 50% ướt) được bổ sung, sau khi loại bỏ khí trong N_2 , vào dung dịch chứa 8-benzyl-4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (0,80g, 2,37mmol) trong MeOH (40ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển H_2 (1atm) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit, được rửa kỹ bằng MeOH và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra Chất trung gian 83 là 4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (0,58g, 98%) ở dạng lỏng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 12

Quy trình điển hình để điều chế piperidin như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 88, 4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on



Diisopropyl amin (12,8g, 126,98mmol) được hòa tan trong THF (100ml) và làm lạnh đến $-78^\circ C$ trong khí quyển nitơ. n-butyl lithi (79,3ml, 126,98mmol, 1,6M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở $-78^\circ C$ trong thời gian 1 giờ. Ethyl 4,4,4-triflobutanoat (16,2g, 95,23mmol) được bổ sung trong thời gian 30 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $-78^\circ C$ trong thời gian 1 giờ. N-benzyl piperidon (15g, 79,36mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở $-78^\circ C$ trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl (200ml), pha loãng bằng nước (500ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra ethyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-4,4,4-triflobutanoat (24,0g, 84,2%)

ở dạng gồm màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 360 $(M+H)^+$ (ES^+), ở 1,75 phút, UV hoạt tính

Etyl 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-4,4,4-triflobutanoat (24,0g, 66,85mmol) và 85% hydrazin hydrat (200ml) được hòa tan trong ethanol (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu và để khuấy ở 100°C trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô 2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-4,4,4-triflobutanhydrazit (28,0g) ở dạng gồm màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

LCMS (phương pháp F): m/z 346 $(M+H)^+$ (ES^+), ở 1,41 phút, UV hoạt tính

2-(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl)-4,4,4-triflobutanhydrazit thô (28g, 81,1mmol) được hòa tan trong nước (200ml), được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc và làm lạnh đến 0°C. $NaNO_2$ (16,7g, 243,2mmol) trong nước (50ml) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH 20%, pha loãng bằng nước (500ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 60 đến 120 mesh, 0% đến 3,0% MeOH trong diclometan) để tạo ra 8-benzyl-4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (1,2g, 4,5%) ở dạng rắn màu vàng.

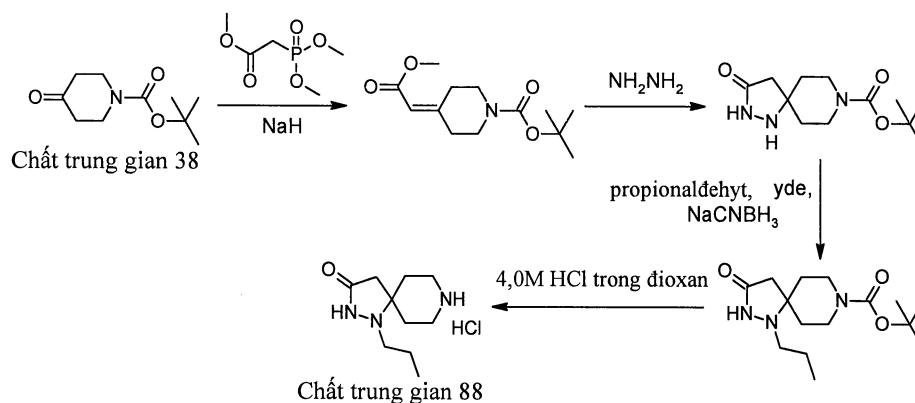
LCMS (phương pháp F): m/z 329 $(M+H)^+$ (ES^+), ở 1,48 phút, UV hoạt tính

8-Benzyl-4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (1,2g, 3,65mmol) được hòa tan trong metanol (30ml). Pd/C (300mg, 10% Pd/C 50% hơi ẩm) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hydro nguyên tử (1atm) ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền cùng với dietyl ete để tạo ra Chất trung gian 88 là 4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on (0,75g, 88,2%) ở dạng rắn màu vàng

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình 13

Quy trình điển hình để điều chế piperidin, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế Chất trung gian 88, 1-propyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl



Natri hydrua trong dầu khoáng (60%, 11,9g, 297mmol) được hòa tan trong DMF (200ml) và metyl 2-(đimetoxyphosphoryl)axetat (52,0g, 286mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 20 phút, sau đó tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (45,5g, 228mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước đá (20ml), lọc và các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra tert-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyliđen)piperidin-1-carboxylat (42,5g, 72,9%) ở dạng rắn màu vàng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($M+H$)⁺ (ES⁺), ở 2,47 phút, UV hoạt tính

Tert-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyliđen)piperidin-1-carboxylat (3,0g, 11,8mmol) được hòa tan trong EtOH (20ml) và hydrazin hydrat (1,1ml, 23,5mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (150ml) và EtOAc (120ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 120ml), các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng (Na₂SO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxit thông thường, kích thước mesh: 60 đến 120, 4,0% đến 10,0% MeOH trong DCM) để tạo ra tert-butyl 3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (1,78g, 59,3%) ở dạng rắn màu trắng.

LCMS (phương pháp F): m/z 256 ($M+H$)⁺ (ES⁺), ở 1,70 phút, UV không hoạt tính

Tert-butyl 3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (500mg, 1,96mmol), hòa tan trong MeOH (10ml). Propionalđehyt (0,2ml, 2,16mmol) và trietylamin (0,8ml, 5,88mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C trong thời gian 3 giờ. NaCNBH₃ (370mg, 5,88mmol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân bố giữa H₂O (100ml) và EtOAc (80ml), lớp nước

được chiết bằng EtOAc ($2 \times 80\text{ml}$), các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100ml) và làm khô bằng (Na_2SO_4). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách nghiền với hexan ($3 \times 3\text{ml}$) để tạo ra tert-butyl 1-propyl-3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (560mg, 96,2%) ở dạng gồm màu vàng. LCMS (phương pháp E): m/z 298 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), ở 3,72 phút, UV không hoạt tính

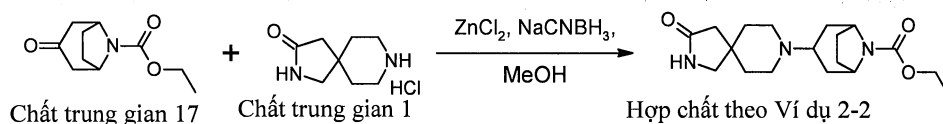
Tert-butyl 1-propyl-3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (610mg, 2,05mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml) và 4,0M HCl trong đioxan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách nghiền với Et_2O ($3 \times 3\text{ml}$) để tạo ra Chất trung gian 88 là 1-propyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-3-on. HCl, (470mg, 98,3%) ở dạng rắn màu trắng đục.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Các quy trình tổng hợp chung:

Chu trình a

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaCNBH_3 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ 2-2, etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



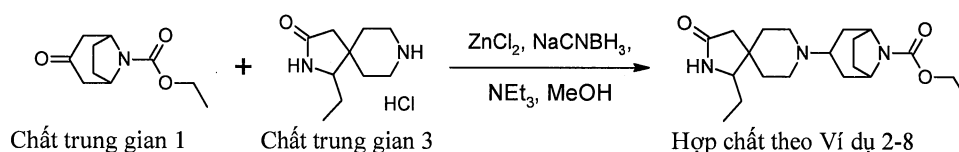
2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl (0,40g, 1,78mmol) được hòa tan trong MeOH (3ml) và xử lý bằng K_2CO_3 (0,49g, 3,55mmol) trong lượng nước tối thiểu để loại muối. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Cặn và etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,35g, 1,78mmol) được hòa tan trong MeOH (8ml) và kẽm clorua (0,73g, 5,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C , trong khí quyển nitơ, trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và NaCNBH_3 (0,23g, 3,55mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không và lớp nước được chiết bằng DCM ($2 \times 10\text{ml}$) các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (10ml) và làm khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không,

và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay do Interchim cung cấp cột Puriflash 15 silic đioxit HP-silica 15 μ 40G, 30ml mỗi phút, gradien 0% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 2-2 là etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (16mg, 2,5%) ở dạng rắn màu trắng đục và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 2-2 là etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (10mg, 1,7%) ở dạng rắn màu trắng đục.

Các dữ liệu về các chất đồng phân 1 và 2 được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình b

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaCNBH₃ như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ 2-8, etyl 3-(1-etyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

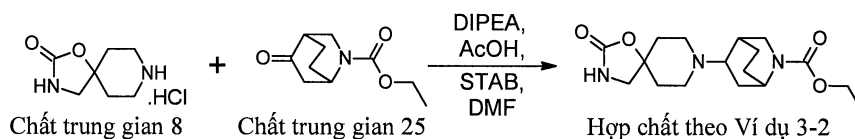


1-etyl-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl (0,1g, 0,55mmol), etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,2g, 0,60mmol), Et₃N (0,38ml, 2,74mmol) và ZnCl₂ (0,04g, 0,03mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) trong khí quyển N₂ và khuấy ở 60°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và NaCNBH₃ (0,17g, 2,74mmol) được bổ sung từng phần vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển N₂ ở 60°C trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân bố giữa nước (50ml) và EtOAc (30ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 30ml); các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng (Na₂SO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (Durashell, 250 x 21,2mm, 5 μ m, 13ml mỗi phút, gradien 30% đến 100% (hơn 28 phút), sau đó 100% (3 phút) Axetonitril trong 50% Axetonitril/nước (0,1% amoniac)) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 2-8 là etyl 3-(1-etyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,03g, 15,1%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 2-8 là etyl 3-(1-etyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,006g, 3,1%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về cả hai chất đồng phân được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình c

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử natri triaxetoxibohydrua trong DMF như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ 3-2, ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat



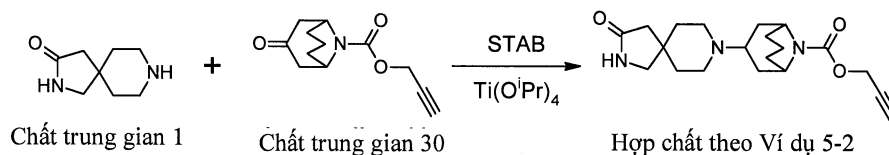
1-Oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on hydroclorua (0,10g, 0,52mmol) và ethyl 5-oxo-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,10g, 0,51mmol) được trộn trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. DIPEA (0,18ml, 1,0mmol) và AcOH (0,044ml, 0,77mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là STAB (0,32g, 1,5mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển nitơ ở 45°C trong thời gian 3 ngày và ở 60°C trong thời gian 1 ngày, các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40µm đến 63µm, 60Å, 30ml mỗi phút, gradient 0% đến 10% dung môi A trong DCM hơn 10 lần thể tích cột, sau đó là dung môi A đẳng dung môi 10% trong DCM trong 5 lần thể tích cột, khi dung môi A chứa 10% (7M NH₃/MeOH) trong MeOH]) để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (Phenomenex Gemini-NX 5µm C18 110A Axia cột, 100 x 30mm, rửa giải bằng 15% đến 55% MeCN/dung môi B trong thời gian hơn 14,4 phút ở lưu tốc 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% NH₃/H₂O) trong H₂O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 3-2 là ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,074g, 43%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 3-2 là ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,023g, 13%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình d

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử natri triaxetoxibohydrua như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất theo

Ví dụ 5-2, prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



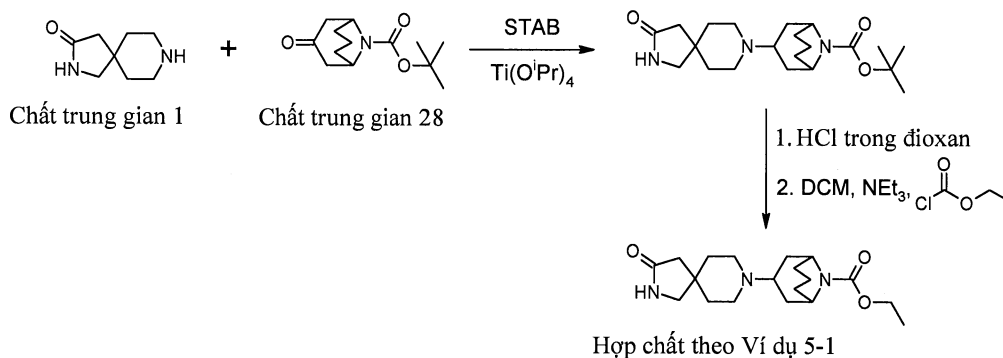
2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on (0,12g, 0,75mmol) và prop-2-yn-1-yl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,17g, 0,75mmol) được hòa tan trong DCE (7,5ml) ở nhiệt độ trong phòng và titan isopropoxit (0,66ml, 2,25mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong khí quyển N₂ trong thời gian 16 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. STAB (0,80g, 3,75mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được làm nóng lại để hồi lưu trong thời gian 16 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml), pha loãng bằng DCM (10ml), sau đó được lọc qua đệm xelit. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (4 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô bằng (MgSO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40μm đến 63μm, 60Å, 27ml mỗi phút, gradien 1% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra hỗn hợp không phân tách được gồm các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Phenomenex Gemini-NX 5μm C18 110A Axia, 100 x 30mm, rửa giải bằng 15% đến 35% MeCN/dung môi B hơn 14,4 phút ở 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% NH₃/H₂O) trong H₂O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 5-2 là prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,02g, 7%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 5-2 là prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,03g, 11%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về cả hai chất đồng phân được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình e

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử natri triaxetoxybohđrua, khử bảo vệ Boc và tạo ra etylcarbammat như được minh họa bằng ví

dụ là quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ 5-1, ethyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat



2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on (0,15g, 1,0mmol) và *tert*-butyl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,25g, 0,1,05mmol) được hòa tan trong DCE (10,0ml) ở nhiệt độ trong phòng và titan isopropoxit (0,89ml, 3,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu trong N₂, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. STAB (1,06g, 5,0mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng lại để hồi lưu, duy trì qua đêm và sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml) vào, pha loãng bằng DCM (10ml), sau đó được lọc qua đệm xelit. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (4 x 20ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô bằng (MgSO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra *tert*-butyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat thô mà được sử dụng không cần tinh chế.

LCMS (phương pháp C): m/z 378 (M+H)⁺ (ES⁺), ở 1,54 phút, UV hoạt tính.

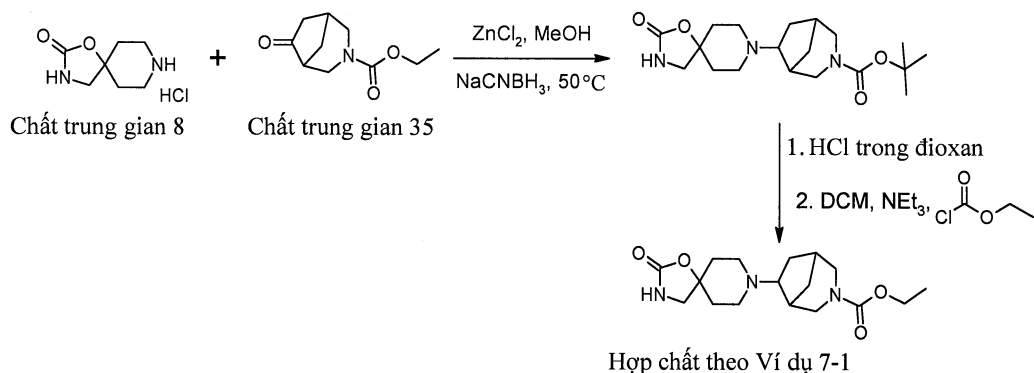
Tert-butyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,38g, được cho là 1,0mmol) được hòa tan trong DCM (10ml), 4,0M HCl trong 1,4-đioxan (1,25ml, 5,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, cặn được hòa tan trong DCM (10ml), Et₃N (0,70ml, 5,0mmol) và ethyl clorofomat (143μl, 1,50mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20ml), chiết bằng DCM (4 x 20ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô bằng (MgSO₄). Các dung môi được loại

bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, 40 μ m đến 63 μ m, 60Å, 27ml mỗi phút, gradien 1% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra hỗn hợp không phân tách được gồm các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Phenomenex Gemini-NX 5 μ m C18 110A Axia, 100 x 30mm, rửa giải bằng 20% đến 30% MeCN/dung môi B hơn 14,4 phút ở 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% NH₃/H₂O) trong H₂O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 5-1 là etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,02g, 6%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 5-1 là etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat (0,01g, 3%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về cả hai chất đồng phân được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình f

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaCNBH₃, khử bảo vệ Boc và tạo ra etylcarbamat như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất theo Ví dụ 7-1, etyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat



1-Oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on.HCl (0,15g, 0,76mmol) được hòa tan trong MeOH (3ml) và xử lý bằng K₂CO₃ (0,11g, 0,76mmol) trong lượng nước tối thiểu để loại muối. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong MeOH (8ml) và etyl-6-oxo-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat (0,15g, 0,76mmol) và ZnCl₂ (0,31g, 2,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong N₂ trong thời gian 2 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và NaCNBH₃ (0,10g, 1,52mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong N₂ trong thời gian 16 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong

phòng và được tối bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10ml). Các dung môi được loại bỏ trong chân không và lớp nước được rửa bằng DCM (2 x 10ml) các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 10g do Biotage cung cấp, 40 μm đến 63 μm , 60Å, 12ml mỗi phút, gradien 0% đến 10% MeOH trong DCM]) thành *tert*-butyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat (6,0mg, 2,2%) ở dạng gồm không màu

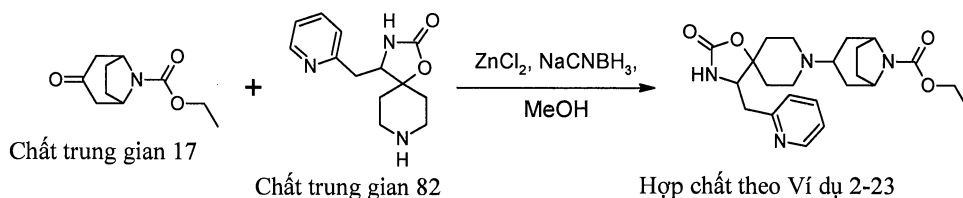
LCMS (phương pháp D): m/z 366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+), ở 1,76 phút, UV không hoạt tính.

Tert-butyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat (6,0mg, 0,016mmol) được pha loãng trong 4,0M HCl trong 1,4-đioxan (3ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cần được hòa tan trong DCM (4ml) và làm lạnh đến 0°C trong N_2 , Et_3N (5mg, 0,048mmol) và etyl clorofomat (4mg, 0,032mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (10ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20ml), lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 15ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được sấy khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cần được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Phenomenex Gemini-NX 5 μm C18 110 A Axia, 100 x 30mm, rửa giải bằng 20% đến 50% MeCN/dung môi B hơn 14,4 phút ở 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) trong H_2O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 7-1 là etyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat (0,84mg, 15%) ở dạng gồm không màu.

Các dữ liệu về hợp chất này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình g

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaCNBH_3 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất etyl 3-(2-oxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 2-23

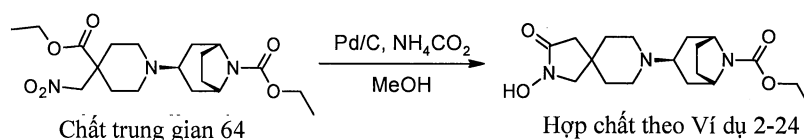


ZnCl₂ (0,17g, 1,21mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(pyridin-2-yl-metyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]đecan-2-on (0,10g, 0,41mmol) và etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,80g, 0,41mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C, trong khí quyển N₂, trong thời gian 6 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và NaCNBH₃ (0,08g, 1,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân bố giữa dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10ml) và DCM (10ml), lớp nước được rửa tiếp bằng DCM (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, làm khô bằng (Na₂SO₄) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel (100 đến 200 mesh), gradient 2% đến 5% MeOH trong DCM] để tạo ra etyl-3-(2-oxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]đecan-8-yl)-8-azabicyclo [3.-2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 2-23 ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (32mg, 20%) ở dạng rắn màu trắng.

Các dữ liệu về hợp chất theo Ví dụ 2-23 được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình h

Quy trình để điều chế hợp chất theo Ví dụ 2-24, etyl (3-*endo*)-3-(2-hydroxy-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



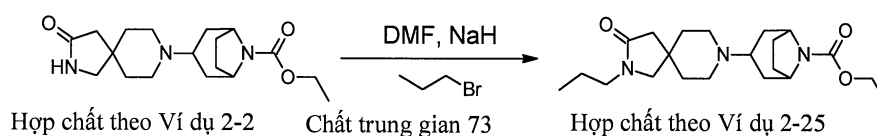
Dung dịch chứa etyl (3-*endo*)-3-[4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-(nitrometyl)piperidin-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (2,00g, 4,87mmol) trong MeOH khan (30ml) được phân chia đều giữa 4 lọ có dung tích 20 ml (4 x 20ml) dùng được trong vi sóng. Dung dịch được loại bỏ khí bằng nitơ và sau đó 10% paladi trên cacbon (0,13mg, 1,21mmol) và amoni format (1,54g, 24,20mmol) được bổ sung vào. Các lọ này được bịt kín và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bốn hỗn hợp phản ứng được kết hợp và lọc qua đệm xelit trong khí quyển nitơ, và các dung môi được loại bỏ trong

chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha [Gemini- NX C18, 5 μ , 100 x 30mm, 30ml mỗi phút, 5% đến 35% MeCN/nước + 0,2% amoniac (dung dịch amoniac 28%) để tạo ra Ví dụ 2-24, 8-[8-(etoxycarbonyl)-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-olat (0,90g, 52,5%) ở dạng rắn màu trắng.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình i

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua N-alkyl hóa như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất etyl 3-(3-oxo-2-propyl-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 2-25

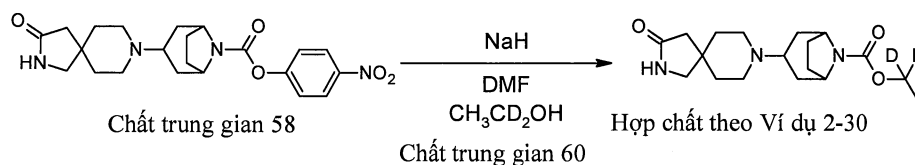


Etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,20g, 0,59mmol) được hòa tan trong DMF (5,0ml). NaH (60%) (0,071g, 1,78mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. 1-bromopropan (0,11g, 0,89mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng bổ sung nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (150ml), lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 15ml); các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng (Na₂SO₄). Các dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha [X-Bridge, 150 x 19mm, 5 μ m, 12ml mỗi phút, đẳng dung môi 29% (trong thời gian 20 phút), sau đó 100% (4 phút) MeCN trong 50% MeCN/nước (0,1% amoniac)] để tạo ra etyl 3-(3-oxo-2-propyl-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 2-25 (14,5mg, 6,5%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình j

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua việc tạo ra carbamat, như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất (1,1-²H₂)etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 2-30

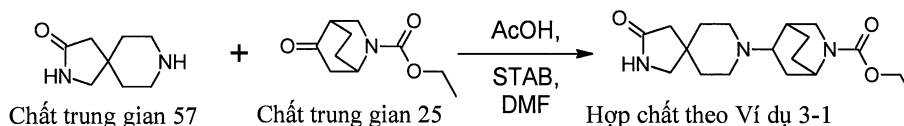


4-Nitrophenyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (100mg, 0,24mmol) được hòa tan trong DMF khan (3ml) và huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (47mg, 1,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ trong thời gian 10 phút. Etanol-1,1-d₂ (57mg, 1,18mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Nước (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được phân bố giữa DCM (10ml) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10ml), lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất hữu cơ kết hợp được sấy khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [Khay SNAP KP-sil 10g do Biotage cung cấp, 40μm đến 63μm, 60Å, 12ml mỗi phút, gradient 0% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 2-30 là (1,1-²H₂)etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, (11mg, 14%) ở dạng gồm màu vàng nhạt và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 2-30 là (1,1-²H₂)etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, (18mg, 23%) ở dạng gồm màu vàng nhạt.

Các dữ liệu về cả hai chất đồng phân này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình k

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử natri triaxetoxibohydrua trong DMF như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế etyl 5-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat theo Ví dụ 3-1



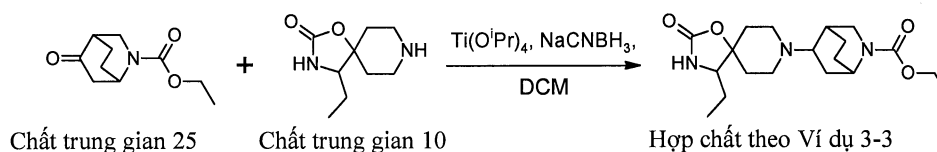
HOAc (2,9ml, 51mmol) trong nitơ được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (6,70g, 34mmol) và 2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-onl (5,24g, 34mmol) trong DMF (30ml), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong thời gian 20 phút. $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (21,60g, 102mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 45°C trong thời gian 3 ngày. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 60°C và khuấy trong thời gian 24 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong nước (20ml) và kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp nước được cô đến khô và chất rắn màu trắng thu được được pha loãng bằng DCM (100ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, lọc và bánh lọc được rửa bằng DCM (4 x 25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (thiết bị: Gilson, cột: Xbridge 21,2*250mm C18, 10 μm ; pha động: A: nước (10mmol/l NH_4HCO_3) B: CAN); lưu tốc (ml/phút): 25,00 để tạo ra hai chất đồng phân triệt quang của etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat mà được tinh chế tiếp theo phương pháp SFC không đối xứng (Cột: OJ-H, 4,6*250mm; đồng dung môi: MeOH(0,1% NH_4OH); nhiệt độ cột: 40°C ; lưu tốc CO_2 : 2,55) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 3-1 là etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,78g, 6,9%) ở dạng rắn không màu, chất đồng phân 2 theo Ví dụ 3-1 là etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (1,20g, 10,5%) ở dạng rắn không màu, chất đồng phân 3 theo Ví dụ 3-1 là etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat, (0,45g, 3,9%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 4 theo Ví dụ 3-1 là etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (1,30g, 11,4%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về cả bốn chất đồng phân này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình 1

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaCNBH_3 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế etyl 5-(4-etyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat theo Ví dụ 3-3



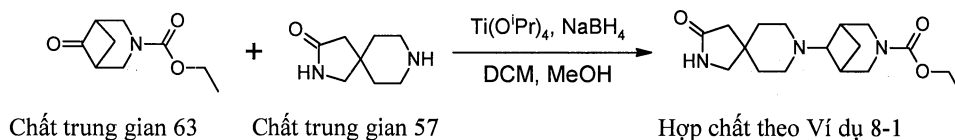
Etyl 5-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,077g, 0,39mmol) và 4-etyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-2-on (0,070g, 0,39mmol) được hòa tan trong DCM

(3,9ml). Titan (IV) isopropoxit (0,35ml, 1,17mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ trong thời gian 3 giờ. NaCNBH_3 (0,049g, 0,78mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước (10ml) và DCM (10ml) và dung dịch được cho qua đệm xelit để loại bỏ các chất rắn. Các lớp dịch lọc được tách và pha nước được chiết bằng DCM (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (25ml) và làm khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [Khay SNAP KP-sil 10g do Biotage cung cấp, 40 μm đến 63 μm , 60 Å, 10ml mỗi phút, gradien 0% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang etyl 5-(4-etyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat. Hỗn hợp này gồm các chất đồng phân không đối quang được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Phenomenex Gemini-NX 5 μm C18 110A Axia, 100 x 30mm, rửa giải bằng 20% đến 50% MeCN/dung môi B hơn 12,5 phút ở 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) trong H_2O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 3-3 là etyl 5-(4-etyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,021g, 14,8%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 3-3 là etyl 5-(4-etyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat (0,022g, 15,5%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về chất đồng phân 2 được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình m

Quy trình điển hình để điều chế piperidin thông qua amin hóa khử NaBH_4 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế hợp chất etyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat theo Ví dụ 8-1



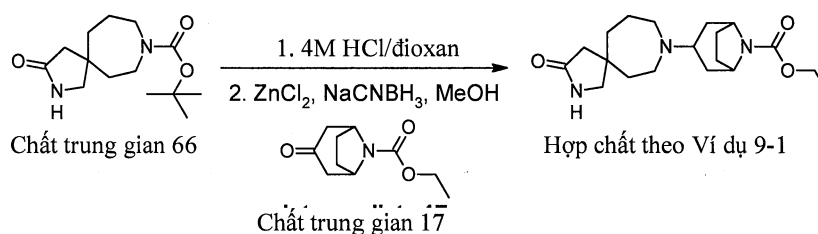
2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on (0,11g, 0,72mmol) và etyl 6-oxo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (0,12g, 0,65mmol) được hòa tan trong DCM (6,5ml). Titan (IV) isopropoxit (0,35ml, 1,17mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -78°C và MeOH (15ml) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút ở -78°C . NaBH_4 (0,18g, 5,20mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng NaOH (1M, 10ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng MeOH (3 x 20ml) và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 25g do Biotage cung cấp, $40\mu\text{m}$ đến $63\mu\text{m}$, $60\text{ \AA}$, 25ml mỗi phút, gradient 0% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của etyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Phenomenex Gemini-NX $5\mu\text{m}$ C18 110A Axia, $100 \times 30\text{mm}$, rửa giải bằng 15% đến 50% MeCN/dung môi B hơn 12,5 phút ở 30ml/phút [khi dung môi B chứa 0,2% (28% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) trong H_2O] và gom các phân đoạn bằng cách theo dõi ở 205nm) để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 8-1 là etyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (0,006g, 2,9%) ở dạng rắn không màu và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 8-1 là etyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat, (0,040g, 19,2%) ở dạng rắn không màu.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 2.

Chu trình n

Quy trình điển hình để điều chế azepan thông qua amin hóa khử NaCNBH_3 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 9-1



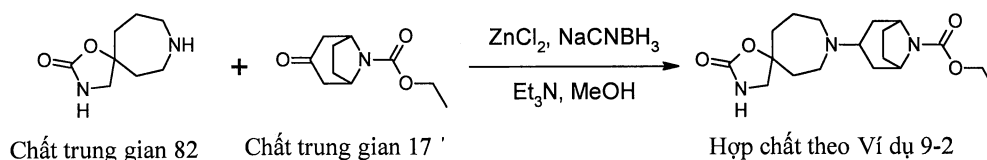
Tert-butyl 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.6]undecan-8-carboxylat (0,398g, 1,49mmol) được bổ sung vào 4,0M HCl trong 1,4-dioxan (8ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 16 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong chân không

để tạo ra 2,8-điazaspiro[4.6]undecan-3-on hydroclorua (0,303g, 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Một phần 2,8-điazaspiro[4.6]undecan-3-on hydroclorua (0,179g, 0,74mmol) được hòa tan trong MeOH (5ml) và kali cacbonat (0,102g, 0,74mmol) được hòa tan trong lượng nước tối thiểu được bổ sung vào loại muối đối với amin. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong MeOH (8ml) và etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,14g, 0,74mmol) và ZnCl_2 (0,30g, 2,29mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong N_2 trong thời gian 2 giờ, sau đó đã được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và NaCNBH_3 (0,09g, 1,49mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong N_2 trong thời gian 16 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (10ml). Metanol được loại bỏ trong chân không và dung dịch thu được được rửa bằng DCM (2 x 10ml) các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng cách cho qua khay tách pha do Biotage cung cấp. Các dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, [khay SNAP KP-sil 10g do Biotage cung cấp, $40\mu\text{m}$ đến $63\mu\text{m}$, $60\text{\AA}$, 1 2ml mỗi phút, gradien 2% đến 10% MeOH trong DCM]) để tạo ra etyl chất đồng phân 1 theo Ví dụ 9-1 là 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, (0,034g, 13,0%) ở dạng gồm màu vàng, và chất đồng phân 2 theo Ví dụ 9-1 là etyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,02g, 0,9%) ở dạng gồm màu vàng.

Các dữ liệu về các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 3.

Chu trình o

Quy trình điển hình để điều chế azepan thông qua amin hóa khử NaCNBH_3 như được minh họa bằng ví dụ là quy trình điều chế etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat theo Ví dụ 9-2



1-Oxa-3,8-điazaspiro[4.6]undecan-2-on hydroclorua (5,3g, 31,0mmol), etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (6,1g, 31,0mmol), Et_3N (13,0ml, 93,0mmol), rây phân tử $4\text{\AA}$ (2,0g) và ZnCl_2 (1,0M trong diethyl ete, 1,5ml, 1,5mmol) được hòa tan trong MeOH (160ml) và khuấy ở hồi lưu trong N_2 trong thời gian 8 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và NaCNBH₃ (5,8g, 93,0mmol) được bổ sung từng phần vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong N₂ trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được phân bố giữa H₂O (500ml) và EtOAc (150ml), và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na₂SO₄ và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (pha thường, silicagel trung tính, 100 đến 200 mesh, 0% đến 8% MeOH trong DCM) để tạo ra hai chất đồng phân của etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, chất đồng phân chính (3,00g, 27,6%) ở dạng gồm không màu và chất đồng phân phụ (0,40g, 3,7%) ở dạng gồm không màu. Chất đồng phân chính (100mg) được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế [(Pak không đối xứng IB (250 x 20)mm 5μ, 13,0ml/phút bằng cách áp dụng phương pháp đẳng dung môi trong 0,1% DEA trong n-hexan:IPA:MeOH (19:1:1) trong thời gian 50 phút] để tạo ra chất đồng phân 1 theo Ví dụ 9-2 là etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (45,0mg, 45,0%) ở dạng gồm không màu, chất đồng phân 2 theo Ví dụ 9-2 là etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (40,0mg, 40,0%) ở dạng gồm không màu. Chất đồng phân phụ (150mg) được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng điều chế [(Pak không đối xứng IC SFC (250 x 21)mm 5μ, 15,0ml/phút bằng cách áp dụng phương pháp đẳng dung môi trong 0,1% DEA trong n-hexan:IPA:THF:MeOH (14:1:1:4) trong thời gian 33 phút] để tạo ra chất đồng phân 3 theo Ví dụ 9-2 là etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (50,0mg, 33,3%) ở dạng gồm không màu và chất đồng phân 4 theo Ví dụ 9-2 là etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (52,4mg, 34,9%) ở dạng gồm không màu.

Các dữ liệu về hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 2 – Nguyên liệu ban đầu và các chất trung gian

Bảng 2			
Chất trung gian	Chu trình	Tên	Dữ liệu
1		2,8-diazaspiro[4.5]deca-n-3-on.HCl	Có bán trên thị trường, CAS: 945892-88-6

2	Chu trình 1 và các chất trung gian 38 và 47	1-metyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp F): m/z 169 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 4,65 phút, UV không hoạt tính
3	Chu trình 1 và các chất trung gian 38 và 48	1-etyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp F): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 5,55 phút, UV không hoạt tính
4	Chu trình 1 và các chất trung gian 38 và 49	1-propyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp F): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 5,31 phút, UV không hoạt tính
5	Chu trình 1 và các chất trung gian 38 và 50	1-benzyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp F): m/z 245 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,47 phút, UV hoạt tính
6	Chu trình 2 và các chất trung gian 39 và 46	6-flo-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp D): m/z 173 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,13 phút, UV không hoạt tính
7	Chu trình 3 và các chất trung gian 38 và 46	2-etyl-2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp H): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 5,36 phút, UV không hoạt tính
8		1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on.HCl	Có bán trên thị trường, CAS: 2052-96-0
9	Chu trình 3 và các chất trung gian 37 và 51	4-metyl-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on	LCMS (phương pháp G): m/z 171 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 4,31 phút, UV không hoạt tính
10	Chu trình 3 và các chất trung gian 37 và 52	4-etyl-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on	LCMS (phương pháp G): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,27 phút, UV không hoạt tính
11	Chu trình 3 và các chất trung gian 37 và 53	4-(propan-2-yl)-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on	LCMS (phương pháp G): m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,68 phút, UV không hoạt tính
12	Chu trình 3 và các chất trung gian 37 và 54	4,4-đimetyl-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]đecan-2-on	LCMS (phương pháp G): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,90 phút, UV hoạt tính
13		1,3,8-triazaspiro[4.5]đecan-2-on	Có bán trên thị trường, CAS: 561314-52-1
14		5-oxo-, 1,1-đimetyletyl este của axit 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic	Có bán trên thị trường, CAS: 198835-06-2
15	Chu trình 6 và các chất trung gian 14 và 42	5-oxo-, etyl este của axit 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,08 - 1,23 (m, 3 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 (dd, J = 17,5, 4,0 Hz, 1 H), 2,26 (d, J = 17,5 Hz, 1 H), 2,78 - 2,83 (m, 1 H), 3,06 - 3,20 (m, 1 H), 3,35 - 3,48 (m,

			1 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H), 4,45 (s, 1 H)
16	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 41	metyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 184 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,72 phút, UV không hoạt tính
17		etyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 32499-64-2
18		nortropinon.HCl	Có bán trên thị trường, CAS: 25602-68-0
19	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 43	2-floetyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 216 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,82 phút, UV không hoạt tính
20	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 44	prop-2-yn-1-yl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,84 phút, UV không hoạt tính
21	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 45	but-2-yn-1-yl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,00 phút, UV không hoạt tính
22	Chu trình 6 và các chất trung gian 36 và 42	etyl 2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ: 1,27 - 1,34 (m, 3 H), 1,42 - 1,55 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,89 - 2,19 (m, 2 H), 2,33 - 2,51 (m, 1 H), 2,63 - 3,11 (m, 1 H), 4,18 - 4,27 (m, 2 H), 4,29 - 4,50 (m, 1 H), 4,50 - 4,70 (m, 1 H), 4,70 - 4,97 (m, 1 H)
23	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 40	8-butanoyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-on	LCMS (phương pháp C): m/z 196 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,74 phút, UV hoạt tính
24		<i>tert</i> -butyl 5-oxo-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 617714-22-4
25	Chu trình 6 và các chất trung gian 24 và 42	etyl 5-oxo-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 198 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,84 phút, UV hoạt tính
26		3-Boc-3-azabixyclo[3.2.1]octan-8-on	Có bán trên thị trường, CAS: 637301 đến 19-0
27	Chu trình 6 và các chất trung gian 26 và 42	8-oxo-, etyl este 3- của axit azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic,	¹ H NMR: (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,46 - 1,68 (m, 2 H), 1,78 - 1,93 (m, 2 H), 2,10 - 2,24 (m., 2 H), 3,11 - 3,26 (m, 2 H), 3,97 - 4,23 (m, 4 H)

28		<i>tert</i> -butyl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 512822-27-4
29	Chu trình 6 và các chất trung gian 38 và 42	ethyl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 212 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,06 phút, UV hoạt tính
30	Chu trình 6 và các chất trung gian 38 và 44	prop-2-yn-1-yl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,95 phút, UV hoạt tính
31	Chu trình 6 và các chất trung gian 38 và 45	but-2-yn-1-yl 3-oxo-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	LCMS (phương pháp C): m/z 237 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,47 phút, UV hoạt tính
32		<i>tert</i> -butyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 359779-74-1
33	Chu trình 6 và các chất trung gian 38 và 41	metyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	¹ H NMR: (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,0 Hz, 1 H), 2,59 - 2,70 (m, 2 H), 3,09 - 3,22 (m, 1 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 3 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H)
34	Chu trình 6 và các chất trung gian 32 và 42	ethyl 3-oxo-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	¹ H NMR: (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 (td, <i>J</i> = 7,0, 4,0 Hz, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,46 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 4,5, 2,0 Hz, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,92 - 4,04 (m, 2 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H)
35		<i>tert</i> -butyl este của axit 6-oxo-3-aza-bixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic	Có bán trên thị trường, CAS: 1369502-46-4
36		2-flo-3-oxo-, 1,1-dimetyletyl este của axit 8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylic	Có bán trên thị trường, CAS: 1404196-37-7
37		<i>N</i> -benzyl-4-piperidinon	Có bán trên thị trường, CAS: 3612-20-2
38		<i>tert</i> -butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 79099-07-3

39		<i>tert</i> -butyl-3-flo-4-oxo-piperidin-1-carboxylat	Có bán trên thị trường, CAS: 211108-50-8
40		n-butyryl clorua	Có bán trên thị trường, CAS: 141-75-3
41		metyl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 79-22-1
42		etyl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 541-41-3
43		2-floetyl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 462-27-1
44		prop-2-yn-1-yl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 68622-10-6
45		but-2-yn-1-yl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 202591-85-3
46		nitrometan	Có bán trên thị trường, CAS: 75-52 đến 5
47		nitroetan	Có bán trên thị trường, CAS: 79-24-3
48		1-nitropropan	Có bán trên thị trường, CAS: 108-03-2
49		1-nitrobutan	Có bán trên thị trường, CAS: 627-05-4
50		2-phenyl-1-nitroetan	Có bán trên thị trường, CAS: 6125-24-2
51		etyl este của axit 2-bromopropanoic	Có bán trên thị trường, CAS: 535-11-5
52		etyl este của axit 2-bromobutanoic	Có bán trên thị trường, CAS: 533-68-6
53		etyl este của axit 2-bromo-3-metylbutyric	Có bán trên thị trường, CAS: 609-12-1
54		etyl este của axit 2-bromo-2-metylpropionic	Có bán trên thị trường, CAS: 600-00-0
55		4-nitrophenyl clorofomat	Có bán trên thị trường, CAS: 7693-46-1
56	Chu trình 5 và các chất trung gian 18 và 55	4-nitrophenyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp D): m/z 291 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,67 phút, UV hoạt tính
57		2,8-điazaspiro[4.5]đecan-3-on	Có bán trên thị trường, CAS: 561314-57-6
58	Chu trình 7 và các chất trung gian 56 và 57	4-nitrophenyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp D): m/z 429 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,81 phút và 1,86 phút,
59		etanol-1,1,2,2,2-d ₅	Có bán trên thị trường CAS: 1859-08-1
60		etanol-1,1-d ₂	Có bán trên thị trường

			CAS: 1859-09-2
61		etanol-2,2,2-d ₃	Có bán trên thị trường CAS: 1759-87-1
62		<i>tert</i> -butyl 6-oxo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat	Có bán trên thị trường: CAS: 1305208-01-8
63	Chu trình 6 và các chất trung gian 42 và 62	ethyl 6-oxo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ: 1,11 - 1,23 (m, 3 H), 1,69 - 1,76 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,94 - 3,11 (m, 2 H), 3,80 - 3,90 (m, 2 H), 3,93 - 4,12 (m, 4 H).
64		ethyl (3- <i>endo</i>)-3-[4-(2-etoxy-2-oxoethyl)-4-(nitrometyl)piperidin-1-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp D): m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,25 phút
65		1- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-perhydroazepin-4-on	Có bán trên thị trường: CAS: 188975-88-4
66	Chu trình 3 và các chất trung gian 46 và 65	<i>tert</i> -butyl 3-oxo-2,8-điazaspiro[4.6]undecan-8-carboxylat	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) δ: 1,37 (s, 9 H), 1,44 - 1,67 (m, 6 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 4 H), 7,49 (br. s., 1 H)
67	Chu trình 8 và chất trung gian 38	1-benzyl-1,2,8-triaza-spiro[4.5]decan-3-on	LCMS (phương pháp G): m/z 246 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ở 4,35 phút UV hoạt tính
68	Chu trình 6 và các chất trung gian 69 và 70	propan-2-yl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	LCMS (phương pháp J): m/z 212 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ở 4,00 phút UV hoạt tính
69		<i>tert</i> -butyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	Có bán trên thị trường CAS: 185099-67-6
70		isopropylclorofomat	Có bán trên thị trường CAS: 108-23-6
71	Chu trình 6 và các chất trung gian 69 và 72	<i>S</i> -metyl 3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	LCMS (phương pháp J): m/z 200 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ở 3,63 phút UV hoạt tính
72		<i>S</i> -metyl carbonochlorid-othioat	Có bán trên thị trường CAS: 18369-83-0
73		1-brompropan	Có bán trên thị trường CAS: 106-94-5
74		2-iodopropan	Có bán trên thị trường

			CAS: 75-30-9
75		1-bromo-2-metyl propan	Có bán trên thị trường CAS: 78-77-3
76		1-bromo-2-metoxi etan	Có bán trên thị trường CAS: 6482-24-2
77	Chu trình 9 và các chất trung gian 69, 78, và 79	<i>S</i> -etyl 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) δ: 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 1,60 -1,66 (m, 2 H), 2,00 – 2,06 (m, 2 H), 2,62 – 2,66 (m, 2 H), 2,86 – 2,90 (m, 2 H), 3,11 – 3,15 (m, 2 H), 4,55 – 4,60 (m, 2 H)
78		carbonyldiimidazol	Có bán trên thị trường CAS: 530-62-1
79		Etanthiol	Có bán trên thị trường CAS: 75-08-1
80	Chu trình 10 và các chất trung gian 81	1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undecan-2-on	LCMS (phương pháp J): m/z 171 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,49 phút
81		muối của HCl azepan-4-on	Có bán trên thị trường: CAS: 50492-22-3
82	Chu trình 11 và Chất trung gian 83	4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on	LCMS (phương pháp o): m/z 248 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ở 5,23 phút UV hoạt tính
83		pyridin-2-carboxaldehyt	Có bán trên thị trường CAS: 1121-60-4
84		cyclopropyl metyl bromua	Có bán trên thị trường CAS: 7051-34-5
85		etyl 4,4,4-triflobutanoat	Có bán trên thị trường, CAS: 317-26-6
86	Chu trình 12 và các chất trung gian 37 và 85	4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-on	LCMS (phương pháp H): m/z 239 (M+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,79 phút UV không hoạt tính
87		propionaldehyt	Có bán trên thị trường CAS: 123-38-6
88	Chu trình 13 và các chất trung gian 38 và 87	1-propyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-3-on.HCl	LCMS (phương pháp K): m/z 198 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,55 phút, UV không hoạt tính

Bảng 3

Ví dụ số	Tên	Chất trung gian	Phương pháp tổng hợp	¹ H NMR	Phương pháp LCMS	Dữ liệu LCMS
1-1	Chất đồng phân 1: Ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat	1 và 15	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,13 (m, 3 H), 1,34-1,49 (m, 2 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,68 (s, 2 H), 2,20 - 2,25 (m, 1 H), 2,30 - 2,44 (m, 3 H), 2,62 - 2,72 (m, 2 H), 2,78 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 3,19 (s, 2 H), 3,87 - 4,03 (m, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H)	E	m/z 324 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,73 phút, UV không hoạt tính
2-1	Chất đồng phân 1: methyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 16	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,52 (m, 4 H), 1,67 - 1,93 (m, 8 H), 1,96 (s, 2 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,24 - 2,43 (m, 4 H), 2,97 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 4,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,05 phút, UV không hoạt tính
2-1	Chất đồng phân 2: methyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 16	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,32 - 1,54 (m, 6 H), 1,54 - 1,67 (m, 4 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 2,19 - 2,46 (m, 4 H), 2,59 - 2,84 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,14 phút, UV không hoạt tính
2-2	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 17	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,42 - 1,59 (m, 4 H), 1,67 - 1,92 (m, 9 H), 1,96 (s, 2 H), 2,10 - 2,45 (m, 4 H), 2,97 (s, 2 H), 3,90 - 4,09 (m, 4 H), 7,49 (br. s, 1 H)	B	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,26 phút, UV không hoạt tính
2-2	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-	1 và 17	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,56 (m, 6 H), 1,56 - 1,72 (m, 4	B	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,14

	yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat			H), 1,72 - 1,91 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 2,20 - 2,44 (m, 4 H), 2,70 - 2,75 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H)		phút, UV không hoạt tính
2-3	Chất đồng phân 1: 2-floetyl 3-(3-oxo-2,8-điaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 19	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,53 - 1,59 (m, 4 H), 1,66 - 1,95 (m, 8 H), 1,97 (s, 2 H), 2,10 - 2,45 (m, 5 H), 2,98 (s, 2 H), 3,95 - 4,13 (m, 2 H), 4,13 - 4,38 (m, 2 H), 4,51 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 4,63 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), δ 2,34 phút, UV không hoạt tính
2-3	Chất đồng phân 2: 2-floetyl 3-(3-oxo-2,8-điaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 19	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 - 1,55 (m, 6 H), 1,55 - 1,74 (m, 4 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,95 (s, 2 H), 2,20 - 2,46 (m, 4 H), 2,68 - 2,85 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,02 - 4,23 (m, 3 H), 4,23 - 4,35 (m, 1 H), 4,51 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 4,63 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), δ 2,29 phút, UV không hoạt tính
2-4	Chất đồng phân 1: prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 20	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,41 - 1,58 (m, 4 H), 1,58 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,93 (m, 7 H), 1,96 (s, 2 H), 2,17 - 2,43 (m, 5 H), 2,97 (s, 2 H), 3,48 (t, $J = 2,34$ Hz, 1 H), 4,01 - 4,16 (m, 2 H), 4,64 (d, $J = 2,34$ Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), δ 2,49 phút, UV không hoạt tính
2-4	Chất đồng phân 2: prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 20	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,46 (t, $J = 5,5$ Hz, 6 H), 1,55 - 1,73 (m, 4 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,92 - 1,98 (m, 2 H), 2,23 - 2,45 (m, 4 H), 2,71 - 2,80 (m, 1 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 4,03 - 4,19 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), δ 2,46 phút, UV không hoạt tính

					H), 4,65 (dd, $J = 2,5$, 1,5 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H)			
2 - 5	Chất đồng phân 1: but-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 21	a		(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35 - 1,58 (m, 4 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,94 (m, 10 H), 1,96 (s, 2 H), 2,14 - 2,56 (m., 5 H), 2,96 (s, 2 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,55 - 4,65 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,80 phút, UV không hoạt tính	
2 - 5	Chất đồng phân 2: but-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 21	a		(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,36 - 1,55 (m, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 4 H), 1,79 (t, $J = 2,5$ Hz, 3 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 2,22 - 2,45 (m, 4 H), 2,73 - 2,80 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,03 - 4,20 (m, 2 H), 4,61 (q, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H)	E	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,75 phút, UV không hoạt tính	
2-6	Chất đồng phân 2: 8-(8-butanoyl-8-azabixyclo-[3.2.1]oct-3-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on	1 và 23	a		(400MHz, DMSO- d_6) δ : 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,35 - 1,55 (m, 8 H), 1,55 - 1,78 (m, 5 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,09 - 2,29 (m, 2 H), 2,29 - 2,46 (m, 4 H), 2,70 - 2,89 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,12 - 4,31 (m, 1 H), 4,36 - 4,58 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,17 phút, UV không hoạt tính	
2-7	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(1-metyl-3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	2 và 17	a		(400MHz, DMSO- d_6) δ : 0,96 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 3 H), 1,67 - 1,81 (m, 4 H), 1,81 - 2,05 (m, 5 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 2,36 - 2,47 (m, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1H), 2,67 - 2,85 (m, 1H), 3,13 - 3,28 (m, 3 H), 3,95 - 4,08 (m, 4 H), 7,57 (s, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,50 phút, UV không hoạt tính	

2-7	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(1-methyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	2 và 17	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,94 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,24 - 1,37 (m, 1 H), 1,37 - 1,54 (m, 4 H), 1,58 - 1,72 (m, 4 H), 1,74-1,86 (m, 2 H), 1,90 (d, <i>J</i> = 16,40 Hz, 1 H), 2,06 (d, <i>J</i> = 16,40 Hz, 1 H), 2,09 - 2,28 (m, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 2 H), 2,66 - 2,88 (m, 1 H), 3,19 (q, <i>J</i> = 6,38 Hz, 2 H), 3,95 - 4,06 (m, 2 H), 4,07 - 4,22 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,72 phút, UV không hoạt tính
2-8	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(1-ethyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	3 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,89 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,10 - 1,27 (m, 4 H), 1,37 - 1,76 (m, 6 H), 1,71 - 2,14 (m, 9 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 2,54 - 2,59 (m, 2 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 2,91 - 3,00 (m, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 4 H), 7,88 (s, 1 H)	F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,60 phút, UV không hoạt tính
2-8	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(1-ethyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	3 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4 H), 1,31 - 1,55 (m, 7 H), 1,57 - 1,70 (m, 4 H), 1,77 - 1,98 (m, 3 H), 2,01 - 2,24 (m, 3 H), 2,55 - 2,62 (m, 2 H), 2,65 - 2,80 (m, 1 H), 2,88 - 3,00 (m, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 4,09 - 4,17 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H)	F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,61 phút, UV không hoạt tính
2-9	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(3-oxo-1-propyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	4 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,88 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,10 - 1,26 (m, 5 H), 1,29 - 1,59 (m, 6 H), 1,67 - 2,12 (m, 12 H), 2,16 - 2,25 (m, 1 H), 2,56 - 2,85 (m, 2 H), 3,00 - 3,11 (m, 1 H), 3,94 - 4,12 (m, 4 H), 7,85 (s, 1 H)	F	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,63 phút, UV không hoạt tính

2-9	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(3-oxo-1-propyl-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	4 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 5 H), 1,28 - 1,55 (m, 8 H), 1,57 - 1,70 (m, 4 H), 1,79 - 1,96 (m, 3 H), 2,01 - 2,23 (m, 3 H), 2,53 - 2,60 (m, 2 H), 2,65 - 2,80 (m, 1 H), 3,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 4,10 - 4,21 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H)	F	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,64 phút, UV không hoạt tính
2-10	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(1-benzyl-3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	5 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 5 H), 1,55 - 1,70 (m, 6 H), 1,76 - 2,01 (m, 3 H), 2,09 - 2,26 (m, 3 H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 2,66 - 2,87 (m, 2 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 3 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H)	H	m/z 426 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 9,35 phút, UV hoạt tính
2-10	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(1-benzyl-3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	5 và 17	b	(400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,20 - 1,40 (m, 4 H), 1,60 - 1,78 (m, 5 H), 1,79 - 2,00 (m, 5 H), 2,13 - 2,34 (m, 5 H), 2,34 - 2,45 (m, 1 H), 2,62 (dd, <i>J</i> = 13,5, 10,5 Hz, 1 H), 2,79 - 3,01 (m, 3 H), 3,58 (dd, <i>J</i> = 10,0, 4,5 Hz, 1 H), 4,07 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H), 7,19 - 7,37 (m, 5 H), NH không quan sát được	H	m/z 426 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 9,76 phút, UV hoạt tính
2-11	Chất đồng phân 1: Etyl 2-fluoro-3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 22	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,06 - 1,20 (m, 3 H), 1,50 (s, 6 H), 1,53 - 1,57 (m, 1 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 1,69 - 1,93 (m, 1 H), 1,93 - 2,09 (m, 3 H), 2,33 - 2,45 (m, 4 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 3,99 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 4,29 (dd, <i>J</i> =	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,32 phút, UV không hoạt tính

2-11	Chất đồng phân 2: Etyl 2-flo-3-(3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 22	a	17,0, 8,0 Hz, 1 H), 4,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 4,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,5 H), 7,47 (s, 1 H) (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 4 H), 1,53 - 1,65 (m, 3 H), 1,66 - 1,82 (m, 3 H), 1,95 (s, 2 H), 2,32 - 2,48 (m, 4 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 2,96 (s, 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 2 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 4,25 - 4,44 (m, 1 H), 4,62 - 4,75 (m, 0,5 H), 4,75 - 4,85 (m, 0,5 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,08 phút, UV không hoạt tính
2-12	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(6-flo-3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	6 và 17	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 - 1,17 (m, 3 H), 1,41 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 6 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 1,97 - 2,16 (m, 2 H), 2,18-2,30 (m, 2 H), 2,88 - 3,05 (m, 1 H), 3,10 - 3,23 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 - 4,08 (m, 4 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 4,32 - 4,62 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 0,25 phút, UV không hoạt tính
2-12	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(6-flo-3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	6 và 17	a	(400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 3 H), 1,53 - 1,74 (m, 5 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,98 (d, $J = 17,0$ Hz, 1 H), 2,13 (d, $J = 17,0$ Hz, 1 H), 2,24 - 2,45 (m, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 2 H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,26 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 3,94 - 4,07 (m, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,33 - 4,41 (m, 0,5 H), 4,43 - 4,54 (m, 0,5 H), 7,57 (s, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,17 phút, UV không hoạt tính

2-13	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(2-ethyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	7 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,00 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,42 - 1,61 (m, 4 H), 1,71 - 1,98 (m, 8 H), 2,09 (s, 2 H), 2,18 - 2,27 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 3 H), 3,12 (s, 2 H), 3,18 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,41 - 3,55 (m, 1 H), 3,95 - 4,17 (m, 4 H)	F	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,58 phút, UV không hoạt tính
2-14	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	8 và 17	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,64 - 1,93 (m, 13 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,33 - 2,46 (m, 3 H), 3,19 (s, 2 H), 3,91 - 4,10 (m, 4 H), 7,42 (s, 1 H)	B	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,24 phút, UV không hoạt tính
2-14	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	8 và 17	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,35 - 1,55 (m, 2 H), 1,56 - 1,76 (m, 9 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,43 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 3 H), 2,71 - 2,89 (m, 1 H), 3,17 (s, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 4,08 - 4,19 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H)	B	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,23 phút, UV không hoạt tính
2-15	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(4-methyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	9 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,02 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H), 1,12 - 1,25 (m, 3 H), 1,36 - 1,75 (m, 10 H), 1,78 - 1,94 (m, 2 H), 2,23 - 2,41 (m, 2 H), 2,59 - 2,72 (m, 2 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,10 - 4,23 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H)	E	m/z 352 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 1,69 phút, UV không hoạt tính
2-15	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(4-methyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	9 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,03 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,53 - 1,96 (m, 12 H), 2,02 - 2,21 (m, 2 H), 2,22 - 2,35 (m, 1 H), 2,76 - 2,95 (m, 2 H), 3,47 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1 H), 3,92 - 4,17 (m, 4 H), 7,55 (s, 1 H)	E	m/z 352 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 1,89 phút, UV không hoạt tính

2-16	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(4-ethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	10 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,88 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,21 - 1,34 (m, 1 H), 1,36 - 1,76 (m, 10 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 2,23 - 2,41 (m, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 2 H), 2,72 - 2,87 (m, 1 H), 3,14 - 3,24 (m, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 4,11 - 4,20 (m, 2 H), 7,78 (br. s., 1 H)	E	m/z 366 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,19 phút, UV không hoạt tính
2-16	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(4-ethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	10 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,89 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 1 H), 1,41 - 1,56 (m, 1 H), 1,57 - 1,96 (m, 12 H), 2,00 - 2,19 (m, 2 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,81 - 2,95 (m, 2 H), 3,18 - 3,26 (m, 1 H), 3,94 - 4,16 (m, 4 H), 7,80 (s, 1 H)	E	m/z 366 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,33 phút, UV không hoạt tính
2-17	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-[2-oxo-4-(propan-2-yl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	11 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,86 (dd, <i>J</i> = 10,0, 6,5 Hz, 6 H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H), 1,56 - 1,91 (m, 11 H), 2,25 - 2,41 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 2 H), 2,74 - 2,87 (m, 1 H), 3,03 - 3,11 (m, 1 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 7,69 (s, 1 H)	E	m/z 380 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,50 phút, UV không hoạt tính
2-17	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-[2-oxo-4-(propan-2-yl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	11 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (dd, <i>J</i> = 11,0, 6,5 Hz, 6 H), 1,12 - 1,26 (m, 4 H), 1,60 - 1,94 (m, 13 H), 2,04 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,81 - 2,98 (m, 2 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,94 - 4,17 (m, 4 H), 7,72 (br. s., 1 H)	E	m/z 380 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,71 phút, UV không hoạt tính
2-18	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(4,4-dimethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-	12 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,08 (s, 6 H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,41 - 1,60 (m, 3 H), 1,60 - 1,75 (m, 6 H), 1,77 - 1,94 (m, 2 H),	E	m/z 366 (m+H) ⁺ (ES ⁺) ở 2,09

	8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat			2,15 – 2,29 (m, 2 H), 2,64 – 2,84 (m, 4 H), 3,97 – 4,09 (m, 2 H), 4,10 – 4,21 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H)			phút, UV không hoạt tính
2-18	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(4,4-dimethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	12 và 17	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,10 (s, 6 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,51 – 1,65 (m, 2 H), 1,67 – 2,05 (m, 12 H), 2,21 – 2,32 (m, 1 H), 2,96 – 3,11 (m, 2 H), 3,97 – 4,15 (m, 4 H), 7,50 (br. s., 1 H)	E		m/z 366 (M+H) ⁺ (ES+), ở 2,24 phút, UV không hoạt tính
2-19	Chất đồng phân 1: Ethyl 2-flo-3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	8 và 22	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,36 – 2,15 (m, 11H), 2,42 – 2,63 (m, 6H), 4,03 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,18 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,39 (m, 1H), 4,56 – 4,73 (m, 1H), 7,49 (br s, 1H).	E		m/z 356 (M+H) ⁺ (ES+), ở 2,32 phút, UV không hoạt tính
2-19	Chất đồng phân 2: Ethyl 2-flo-3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	8 và 22	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,11 – 1,23 (m, 3H), 1,55 – 1,90 (m, 11H), 2,43 – 2,80 (m, 6H), 4,03 (m, 2H), 4,19 – 4,31 (m, 1H), 4,32 – 4,44 (m, 1H), 4,72 – 4,90 (m, 1H), 7,47 (br s, 1H).	E		m/z 356 (M+H) ⁺ (ES+), ở 2,03 phút, UV không hoạt tính
2-20	Chất đồng phân 1: methyl 3-(2-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	13 và 16	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,31 – 1,54 (m, 6 H), 1,55 – 1,69 (m, 4 H), 1,71 – 1,90 (m, 2 H), 2,09 – 2,28 (m, 2 H), 2,50 – 2,62 (m, 2 H), 2,68 – 2,83 (m, 1 H), 2,97 – 3,04 (m, 2 H), 3,52 – 3,59 (m, 3 H), 4,06 – 4,16 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 6,46 (br. s., 1 H)	B		m/z 323 (M+H) ⁺ (ES+), ở 1,81 phút, UV không hoạt tính
2-20	Chất đồng phân 2: Ethyl 2-flo-3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	13 và 16	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,52-1,61(m, 4 H), 1,69 – 1,84 (m, 6 H), 1,84 – 1,93 (m, 2 H), 2,13 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 2 H), 2,17 – 2,25 (m, 2 H), 2,59 – 2,71 (m, 1 H), 3,02 (s, 2 H), 3,55	B		m/z 323 (M+H) ⁺ (ES+), ở 1,84 phút, UV không hoạt tính

	azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat			(s, 3 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 6,45 (br. s., 1 H)		
2-21	Hỗn hợp gồm các chất đồng phân: Ethyl 3-(2-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	13 và 17	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,28 (m, 6 H), 1,74 - 1,87 (m, 2 H), 1,87 - 2,06 (m, 6 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 2,65 - 2,81 (m, 2 H), 2,87 - 3,07 (m, 2 H), 3,33 - 3,42 (m, 2 H), 3,45 - 3,63 (m, 2 H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2 H), 4,34 - 4,52 (m, 2 H)	B	m/z 337 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,16 phút, UV không hoạt tính
2-22	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(1-benzyl-3-oxo-1,2,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 67	b	(400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,25 - 1,34 (m, 6 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,65 - 1,70 (m, 1 H), 1,73 - 2,02 (m, 10 H), 2,40 - 2,57 (m, 2 H), 2,73 - 2,86 (m, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 4,15 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 4,29 - 4,35 (m, 2 H), 7,18 - 7,44 (m, 5 H)	G	m/z 427 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 5,25 phút, UV hoạt tính
2-23	Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang: Ethyl 3-(2-oxo-4-(pyridin-2-ylmethyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 82	g	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,24 - 1,28 (m, 3H), 1,59 - 2,05 (m, 11 H), 2,51 - 2,69 (m, 2H), 2,79 - 2,89 (m, 3H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,94 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,63 (td, <i>J</i> = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H)	I	m/z 429 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,68 phút, UV hoạt tính
2-24	Ethyl (3- <i>endo</i>)-3-(2-hydroxy-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	64	h	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,44 - 1,64 (m, 4 H), 1,75 - 1,95 (m, 9 H), 2,06 (s, 2 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,24 - 2,46 (m, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 4 H), 9,54 (br. s., 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,27 phút, UV không hoạt tính
2-25	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(3-oxo-2-propyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-	73 và Ví dụ 2-2	i	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,80 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,37 - 1,49 (m, 2 H), 1,49 - 1,62 (m, 4 H), 1,68 - 1,86	E	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,67

	azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat			(m, 6 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 2,11 (s, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,28 - 2,48 (m, 3 H), 2,41 - 2,66 (m, 1H), 3,03 - 3,19 (m, 4 H), 3,96 - 4,12 (m, 4 H)		phút, UV không hoạt tính
2-26	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-[3-oxo-2-(propan-2-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	74 và Ví dụ 2-2	i	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,03 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 1,45 - 1,55 (m, 4 H), 1,71 - 1,86 (m, 6 H), 1,86 - 2,00 (m, 3 H), 2,09 (s, 2 H), 2,28 - 2,32 (m, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 3 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 3,05 (s, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H)	E	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,61 phút, UV không hoạt tính
2-27	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-[2-(2-methylpropyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	75 và Ví dụ 2-2	i	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,81 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,47 - 1,62 (m, 4 H), 1,72 - 1,96 (m, 8 H), 2,13 (s, 2 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,29 - 2,48 (m, 3 H), 2,58 - 2,64 (m, 2 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 3,96 - 4,12 (m, 4 H)	E	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 4,01 phút, UV không hoạt tính
2-28	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-[2-(xyclopropylmethyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	84 và Ví dụ 2-2	i	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,08 - 0,22 (m, 2 H), 0,35 - 0,50 (m, 2 H), 0,79 - 0,94 (m, 1 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,42 - 1,66 (m, 4 H), 1,71 - 1,97 (m, 8 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,21 (s, 2 H), 3,94 - 4,14 (m, 4 H)	E	m/z 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,78 phút, UV không hoạt tính
2-29	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-[2-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	76 và Ví dụ 2-2	i	(400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 - 1,76 (m, 6 H), 1,88 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2 H), 1,95 (br. s., 2 H), 2,14 - 2,32 (m, 4 H), 2,32 - 2,39 (m, 1 H), 2,49 - 2,73 (m, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,42 - 3,49 (m, 2 H), 3,49	E	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,13 phút, UV không hoạt tính

					- 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,73 (m, 3 H), 4,06 - 4,21 (m, 2 H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H)		
2-30	Chất đồng phân 1: (1,1- ² H ₂)ethyl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	58 và 60	j		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,13 (s, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 6 H), 1,54 - 1,71 (m, 4 H), 1,71 - 1,91 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 2,32 - 2,42 (m, 3 H), 2,51 - 2,59 (m, 1 H), 2,67 - 2,79 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,02 - 4,19 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,76 phút, UV không hoạt tính
2-30	Chất đồng phân 2: (1,1- ² H ₂)ethyl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	58 và 60	j		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,13 (s, 3 H), 1,52 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 5 H), 1,68 - 1,93 (m, 9 H), 1,96 (s, 2 H), 2,14 - 2,29 (m, 1 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 4,03 (dt, <i>J</i> = 7,1, 3,7 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,80 phút, UV không hoạt tính
2-31	Chất đồng phân 1: (2,2,2- ² H ₃)ethyl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	58 và 61	j		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,33 - 1,54 (m, 6 H), 1,54 - 1,72 (m, 4 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 2,32 - 2,44 (m, 3 H), 2,51 - 2,62 (m, 1 H), 2,67 - 2,84 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 339 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,76 phút, UV không hoạt tính
2-31	Chất đồng phân 2: (2,2,2- ² H ₃)ethyl 3-(3-oxo-2,8-di-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	58 và 61	j		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,52 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 5 H), 1,69 - 1,92 (m, 9 H), 1,96 (s, 2 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 2,35 - 2,44 (m, 1 H), 2,52 - 2,58 (m, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 3,96 - 4,07 (m, 4 H), 7,47 (s, 1 H)	E	m/z 339 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,83 phút, UV không hoạt tính
2-32	Chất đồng phân 1: (² H ₅)ethyl 3-(3-oxo-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-yl)-8-	58 và 59	j		(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,34 - 1,55 (m, 6 H), 1,56 - 1,72 (m, 4 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,95 (s, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 2 H), 2,52	E	m/z 341 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,76 phút, UV không hoạt tính

	azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat				-2,60 (m, 2 H), 2,68 - 2,86 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 4,03 - 4,20 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H)		
2-32	Chất đồng phân 2: (² H ₅)ethyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	58 và 59	j		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,52 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 5 H), 1,60 - 1,92 (m, 9 H), 1,96 (s, 2 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,61 (m, 1 H), 2,97 (s, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H)	E	m/z 341 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,88 phút, UV không hoạt tính
2-33	Chất đồng phân 1: propan-2-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 68	b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,14 - 1,23 (m, 6 H), 1,37 - 1,57 (m, 6 H), 1,57 - 1,74 (m, 4 H), 1,74 - 1,93 (m, 2 H), 1,97 (s, 2 H), 2,36 (d, <i>J</i> = 18,9 Hz, 4 H), 2,76 (dt, <i>J</i> = 11,0, 5,8 Hz, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,78 (dt, <i>J</i> = 12,4, 6,1 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,97 phút, UV không hoạt tính
2-33	Chất đồng phân 2: propan-2-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	1 và 68	b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,10 - 1,26 (m, 7 H), 1,44 - 2,12 (m, 15 H), 2,15 - 2,46 (m, 3 H), 2,98 - 3,03 (m, 2 H), 3,95 - 4,20 (m, 2 H), 4,73 - 4,84 (m, 1 H), 7,54 (br. s., 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,03 phút, UV không hoạt tính
2-34	Chất đồng phân 1: S-metyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	1 và 71	b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,44 - 1,53 (m, 6 H), 1,61 - 1,93 (m, 6 H), 1,97 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,28 - 2,46 (m, 5 H), 2,73 - 2,89 (m, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 4,09 - 4,50 (m, 1 H), 7,50 (br. s., 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,53 phút, UV không hoạt tính
2-34	Chất đồng phân 2: S-metyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	1 và 71	b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,43 - 1,63 (m, 4 H), 1,74 - 2,04 (m, 10 H), 2,17 - 2,37 (m, 6 H), 2,37 - 2,49 (m, 2 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 3,00 (s, 2 H), 3,99 - 4,48 (m, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,63 phút, UV không hoạt tính

2-35	Chất đồng phân 1: <i>S</i> -etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	1 và 77	b	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,19 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,58 (m, 6 H), 1,58 - 1,78 (m, 4 H), 1,78 - 1,94 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,36 (d, <i>J</i> = 19,8 Hz, 4 H), 2,72 - 2,86 (m, 3 H), 2,97 (s, 2 H), 4,09 - 4,17 (m, 1 H), 4,33 - 4,58 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,87 phút, UV không hoạt tính
2-35	Chất đồng phân 2: <i>S</i> -etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat	1 và 77	b	(400MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,26 - 1,32 (m, 3 H), 1,59 - 1,75 (m, 6 H), 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 1,88 - 2,10 (m, 4 H), 2,23 (s, 2 H), 2,45 - 2,56 (m, 2 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,79 - 2,97 (m, 3 H), 3,20 (s, 2 H), 4,22 - 4,42 (m, 1 H), 4,59 - 4,73 (m, 2 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,96 phút, UV không hoạt tính
3-1	Chất đồng phân 1: Etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	1 và 25	k	(300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,15 - 1,28 (m, 3 H), 1,44 - 1,67 (m, 7 H), 1,71 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2 H), 1,85 - 2,02 (m, 1 H), 2,06 (s, 2 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 2,25 - 2,53 (m, 4 H), 3,06 (s, 2 H), 3,09 - 3,25 (m, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,95 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2 H), 7,52 (br. s., 1 H)	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,81 phút, UV không hoạt tính
3-1	Chất đồng phân 2: Etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	1 và 25	k	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,30 (m, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,62 - 1,95 (m, 9 H), 2,05 - 2,20 (m, 3 H), 2,21 (s, 2 H), 2,26 - 2,66 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 3,35 - 3,48 (m, 1 H), 3,92 - 4,09 (m, 1 H), 4,13 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 5,69 (br. s., 1 H)	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,64 phút, UV không hoạt tính
3-1	Chất đồng phân 3: Etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	1 và 25	k	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,18 - 1,31 (m, 3 H), 1,40 - 1,62 (m, 2 H), 1,62 - 1,76 (m, 8 H), 1,77 - 1,98 (m, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H),	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,80 phút, UV không hoạt tính

	yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat				2,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 2 H), 2,25 - 2,69 (m, 2 H), 3,18 (d, $J = 3,8$ Hz, 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 1 H), 3,55 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,96 - 4,20 (m, 3 H), 5,64 (br. s., 1 H)		phút, UV không hoạt tính
3-1	Chất đồng phân 4: Ethyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	1 và 25	k		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,20 - 1,30 (m, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 2 H), 1,64 - 1,98 (m, 9 H), 1,99 - 2,20 (m, 3 H), 2,21 (s, 2 H), 2,33 - 2,66 (m, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,24 - 3,36 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,91 - 4,09 (m, 1 H), 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 5,69 (br. s., 1 H)	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,64 phút, UV không hoạt tính
3-2	Chất đồng phân 1 (triệt quang): Ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	8 và 25	c		(300MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ : 1,16 - 1,32 (m, 3H), 1,40 - 1,57 (m, 2H), 1,65 - 2,03 (m, 7H), 2,03 - 2,24 (m, 2H), 2,24 - 2,37 (m, 1H), 2,38 - 2,85 (m, 4H), 3,24 - 3,50 (m, 4H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), NH không quan sát được	C	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,37 phút, UV không hoạt tính
3-2	Chất đồng phân 2 (triệt quang): Ethyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	8 và 25	c		(300MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ : 1,18 - 1,31 (m, 3H), 1,51 - 2,09 (m, 10H), 2,17 - 2,34 (m, 2H), 2,34 - 2,57 (m, 2H), 2,58 - 2,81 (m, 2H), 3,16 - 3,39 (m, 3H), 3,48 - 3,63 (m, 1H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), NH không quan sát được	C	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,41 phút, UV không hoạt tính
3-3	Chất đồng phân 2 (triệt quang): Ethyl 5-(4-ethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	10 và 25	l		(300MHz, CDCl ₃) δ : 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,08 - 1,27 (m, 3H), 1,29 - 1,96 (m, 11H), 2,02 - 2,36 (m, 4H), 2,71 - 2,97 (m, 2H), 3,09 - 3,32 (m, 2H), 3,43 - 3,58 (m, 1H), 3,88 - 4,15 (m, 3H), 5,90 - 6,18 (m, 1H)	E	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,27 phút, UV hoạt tính

3-4	Chất đồng phân 1 (triệt quang): Ethyl 5-[2-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	25 và 86	1	(300MHz, CDCl ₃) δ: 1,09 - 1,28 (m, 4H), 1,28 - 1,47 (m, 2H), 1,47 - 2,39 (m, 13H), 2,75 - 2,96 (m, 2H), 3,17 - 3,46 (m, 2H), 3,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,84 - 4,17 (m, 3H), 5,54 (br. s., 1H)	E	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,41 phút, UV hoạt tính
3-4	Chất đồng phân 2 (triệt quang): Ethyl 5-[2-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	25 và 86	1	(300MHz, CDCl ₃) δ: 0,80 - 1,04 (m, 4H), 1,10 - 1,35 (m, 7H), 1,35 - 1,98 (m, 6H), 1,98 - 2,83 (m, 9H), 3,12 - 3,38 (m, 2H), 3,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,92 - 4,23 (m, 4H), 7,36 (s, 1H)	E	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,49 phút, UV hoạt tính
3-5	Chất đồng phân 1 (triệt quang): Ethyl 5-(3-oxo-1-propyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	25 và 88	1	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,73 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 1,55 (m, 11H), 1,56 - 3,05 (m, 13H), 3,11 - 3,75 (m, 2H), 3,85 - 4,28 (m, 4H), 7,34 (br. s., 1H)	E	m/z 379 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,16 phút, UV hoạt tính
3-5	Chất đồng phân 2 (triệt quang): Ethyl 5-(3-oxo-1-propyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat	25 và 88	1	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,80 - 1,04 (m, 4H), 1,10 - 1,35 (m, 7H), 1,35 - 1,98 (m, 6H), 1,98 - 2,83 (m, 9H), 3,12 - 3,38 (m, 2H), 3,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,92 - 4,23 (m, 4H), 7,36 (s, 1H)	E	m/z 379 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,25 phút, UV hoạt tính
4-1	Chất đồng phân 2: Ethyl 8-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	1 và 27	a	(300MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,56 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 1,61 - 1,75 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 2,42 (m, 6H), 3,01 (s, 2H), 3,05 - 3,26 (m, 2H), 3,36	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,11 phút, UV không hoạt tính

					- 3,49 (m, 2 H), 4,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 7,48 (br. s., 1 H)		
5-1	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	1 và 28	e		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,15 - 2,08 (m, 16 H), 2,11 - 2,87 (m, 8 H), 3,18 (s, 2 H), 4,03 - 4,24 (m, 2 H), 4,35 - 4,66 (m, 2 H), 5,78 (br. s., 1 H)	D	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,75 phút, UV không hoạt tính
5-1	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	1 và 28	e		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,51 - 2,01 (m, 14 H), 2,20 (s, 2 H), 2,30 - 2,80 (m, 4 H), 3,04 - 3,34 (m, 3 H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,29 - 4,54 (m, 2 H), 5,87 (br. s., 1 H)	D	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,7 phút, UV không hoạt tính
5-2	Chất đồng phân 1: prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	1 và 30	d		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,24 - 1,49 (m, 5 H), 1,49 - 1,74 (m, 7 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 2,13 - 2,37 (m, 5 H), 2,41 - 2,66 (m, 4 H), 3,16 (s, 2 H), 4,40 - 4,57 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 5,80 (br. s., 1 H)	D	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,08 phút, UV không hoạt tính
5-2	Chất đồng phân 2: prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	1 và 30	d		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,54 - 1,92 (m, 14 H), 2,18 (s, 2 H), 2,34 - 2,51 (m, 3 H), 2,51 - 2,66 (m, 2 H), 3,10 - 3,24 (m, 3 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H), 4,63 - 4,73 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H)	D	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,10 phút, UV không hoạt tính
5-3	Hỗn hợp gồm các chất đồng phân: but-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	1 và 31	d		(400MHz, CDCl ₃) δ : 1,11 - 1,96 (m, 16 H), 2,06 - 2,72 (m, 7 H), 3,15 (s, 3 H), 4,26 - 4,71 (m, 4 H), 6,29 (s, 1 H)	D	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,26 phút, UV không hoạt tính
5-4	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-điazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-	8 và 28	e		(400MHz, CDCl ₃) δ : 0,97 - 2,14 (m, 16 H), 2,14 - 3,08 (m, 6 H), 3,21 - 3,53 (m, 2 H),	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,15

	azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat				3,97 - 4,22 (m, 2 H), 4,33 - 4,68 (m, 2 H), 5,07 (br. s., 1 H)		phút, UV không hoạt tính
5-4	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat	8 và 28	e		(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,70 - 2,41 (m, 19 H), 2,64 - 2,92 (m, 3 H), 3,35 (s, 2 H), 3,99 - 4,19 (m, 2 H), 4,29 - 4,50 (m, 2 H), 5,13 (br. s., 1 H)	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,23 phút, UV không hoạt tính
6-1	Chất đồng phân 1: methyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	1 và 33	a		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,23 - 1,37 (m, 1 H), 1,37 - 1,57 (m, 5 H), 1,64 - 1,82 (m, 2 H), 1,88 - 2,04 (m, 1 H), 1,98 (s, 2 H), 2,30 - 2,48 (m, 5 H), 2,99 (s, 2 H), 3,08 - 3,20 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 7,51 (br s, 1 H).	E	m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 1,99 phút, UV không hoạt tính
6-1	Chất đồng phân 2: methyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	1 và 33	a		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,44 - 1,55 (m, 3 H), 1,56 - 1,76 (m, 5 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 1,98 (s, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 5 H), 2,99 (s, 2 H), 3,08 - 3,36 (m, 4 H), 3,58 (s, 3 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 7,51 (br s, 1 H).	E	m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,12 phút, UV không hoạt tính
6-2	Chất đồng phân 2: Etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	1 và 34	a		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,06 - 1,27 (m, 3 H), 1,35 - 1,75 (m, 7 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 1,88 - 2,04 (m, 3 H), 2,09 - 2,70 (m, 6 H), 2,94 (s, 2 H), 3,04 - 3,19 (m, 1 H), 3,25 - 3,39 (m, 2 H), 3,82 - 4,11 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H)	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,37 phút, UV không hoạt tính
6-3	Chất đồng phân 1: Etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabixyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	8 và 34	a		(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,07 - 1,21 (m, 3 H), 1,21 - 1,53 (m, 2 H), 1,57 - 1,83 (m, 6 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 2,25 - 2,55 (m, 6 H), 3,02 - 3,43 (m, 5 H), 3,87 - 4,10 (m, 3 H), 7,43 (s, 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,34 phút, UV không hoạt tính

6-3	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat	8 và 34	a	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,05 - 1,32 (m, 4 H) 1,50 - 2,06 (m, 8 H), 2,21 - 2,70 (m, 6 H), 3,02 - 3,48 (m, 5 H), 3,81 - 4,10 (m, 3 H), 7,43 (br. s., 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,50 phút, UV không hoạt tính
7-1	Chất đồng phân 1: Ethyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	8 và 35	f	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,07 - 1,27 (m, 5 H), 1,57 - 1,82 (m, 4 H), 1,96 - 2,12 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 3 H), 2,52 - 2,61 (m, 2 H), 3,07 - 3,22 (m, 4 H), 3,35 - 3,41 (m, 4 H), 3,98 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 7,44 (s, 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,52 phút, UV không hoạt tính
8-1	Chất đồng phân 1: Ethyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat	1 và 63	m	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 1,31 - 1,47 (m, 1 H), 1,55 - 1,90 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 2,27 - 2,70 (m, 7 H), 3,19 (s, 2 H), 3,50 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2 H), 3,71 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2 H), 4,15 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 5,89 (br. s., 1 H)	E	m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,43 phút, UV không hoạt tính
9-1	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 66	n	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,15 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,37 - 1,74 (m, 13 H), 1,73 - 1,89 (m, 2 H), 1,97 (s, 2 H), 2,32 - 2,48 (m, 1H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 3,92 - 4,07 (m, 2 H), 4,12 (br. s., 2 H), 7,43 (s, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,84 phút, UV không hoạt tính
9-1	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 66	n	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,45 - 1,66 (m, 9 H), 1,71 - 1,85 (m, 4 H), 1,86 - 1,96 (m, 2 H), 1,98 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2 H), 2,40 - 2,45 (m, 1 H), 2,52 - 2,60 (m, 3 H), 2,97 (s, 2 H), 3,93 - 4,03 (m, 2 H), 4,03 - 4,11 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,81 phút, UV không hoạt tính

9-2	Chất đồng phân 1: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 80	o	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 3 H), 1,54 - 1,72 (m, 5 H), 1,72 - 1,92 (m, 6 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 2,54 - 2,57 (m, 1H), 2,60 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 2,93 - 3,08 (m, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 4,10 - 4,16 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,96 phút, UV không hoạt tính
9-2	Chất đồng phân 2: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 80	o	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 3 H), 1,57 - 1,72 (m, 5 H), 1,72 - 1,93 (m, 6 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,53 - 2,57 (m, 1 H), 2,57 - 2,64 (m, 2 H), 2,94 - 3,07 (m, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 4,04 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 2,96 phút, UV không hoạt tính
9-2	Chất đồng phân 3: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 80	o	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,46 - 1,64 (m, 3 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 1,79 - 2,04 (m, 9 H), 2,42 - 2,48 (m, 2 H), 2,64 - 2,75 (m, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,97 - 4,06 (m, 2 H), 4,07 - 4,15 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,03 phút, UV không hoạt tính
9-2	Chất đồng phân 4: Ethyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat	17 và 80	o	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,49 - 1,66 (m, 3 H), 1,66 - 1,88 (m, 9 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,42 - 2,47 (m, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 2H), 2,68 - 2,75 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), ở 3,04 phút, UV không hoạt tính

HOẠT TÍNH SINH HỌC

Ví dụ A

Thử nghiệm phospho-ERK1/2

Các thử nghiệm về chức năng được thực hiện bằng cách áp dụng thử nghiệm Alphascreen Surefire phospho-ERK1/2 (xem tài liệu: Crouch & Osmond, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2008). Phosphoryl hóa ERK1/2 là hệ quả tiếp theo việc hoạt hóa thụ thể liên hợp cả protein Gq/11 lẫn Gi/o, khiến cho nó trở nên thích hợp để đánh giá về các thụ thể M₁, M₃ (liên hợp Gq/11) và M₂, M₄ (liên hợp Gi/o), hơn là việc áp dụng định dạng thử nghiệm khác nhau đối với các kiểu phụ thụ thể khác nhau. Các tế bào CHO biểu hiện một cách ổn định thụ thể muscarin của người M₁, M₂, M₃ hoặc M₄ được cho vào đĩa (25K/lỗ) trên các đĩa nuôi cấy mô loại 96 lỗ trong MEM-alpha + 10% FBS đã được thẩm tách. Sau khi đã bám dính, các tế bào được bỏ đổi huyết thanh qua đêm. Việc kích thích chất chủ vận được thực hiện bằng cách bổ sung 5μl chất chủ vận vào các tế bào trong thời gian 5 phút (37°C). Môi trường được loại bỏ và 50μl dung dịch đệm phân giải được bổ sung vào. Sau 15 phút, mẫu 4μl được chuyển sang đĩa loại 384 lỗ và 7μl hỗn hợp dò được bổ sung vào. Các đĩa được ủ trong thời gian 2 giờ và khuấy nhẹ trong bóng tối và sau đó được đọc trên đầu đọc đĩa PHERAstar.

Các số liệu về pEC₅₀ và E_{max} được tính từ dữ liệu tạo ra đối với mỗi kiểu phụ thụ thể.

Đối với hầu hết các ví dụ, tồn tại hai chất đồng phân không đối quang mà chúng được tách, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, dữ liệu phân tích đối với các hoạt chất đồng phân được thể hiện trong Bảng 3. Theo các Ví dụ 3-1 và 9-2, bốn chất đồng phân đối ảnh đã được tách, dữ liệu được thể hiện đối với tất cả các chất đồng phân.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4				
	Hoạt tính muscarin			
Ví dụ số	pEC ₅₀ M ₁ (% Emax so với ACh)	pEC ₅₀ M ₂ (% Emax so với ACh)	pEC ₅₀ M ₃ (% Emax so với ACh)	pEC ₅₀ M ₄ (% Emax so với ACh)
ACh	8,3 (102)	7,8 (105)	8,1 (115)	8,1 (110)
2-1 chất đồng phân 2	6,2 (72)	NT	NT	5,8 (25)
2-2 chất đồng phân 1	7,1 (99)	<4,7 (0)	<4,7 (17)	6,7 (53)
2-2 chất đồng phân 2	7,9 (86)	<4,7 (0)	<4,7 (0)	7,6 (31)

2-3 chất đồng phân 1	6,4 (85)	NT	NT	5,7 (47)
2-3 chất đồng phân 2	7,1 (49)	<4,7 (4)	<4,7 (0)	<4,7 (16)
2-4 chất đồng phân 1	7,0 (92)	<4,7 (27)	<4,7 (7)	6,9 (64)
2-4 chất đồng phân 2	7,7 (86)	<4,7 (8)	<4,7 (0)	7,6 (53)
2-5 chất đồng phân 1	7,6 (98)	6,8 (39)	<4,7 (7)	7,6 (87)
2-6 chất đồng phân 2	6,3 (35)	NT	NT	4,8 (32)
2-8 chất đồng phân 1	7,7 (52)	<4,7 (4)	4,9 (50)	<4,7 (23)
2-8 chất đồng phân 2	7,0 (89)	<4,7 (6)	<4,7 (12)	7,5 (59)
2-9 chất đồng phân 1	8,3 (91)	<4,7 (2)	<4,7 (22)	8,6 (78)
2-10 chất đồng phân 1	7,7 (74)	<4,7 (1)	<4,7 (5)	7,1 (21)
2-10 chất đồng phân 2	7,2 (77)	<4,7 (11)	<4,7 (13)	6,9 (50)
2-11 chất đồng phân 1	6,2 (95)	NT	NT	6,0 (53)
2-11 chất đồng phân 2	6,6 (101)	<4,7 (18)	<4,7 (22)	6,7 (55)
2-13 chất đồng phân 2	6,8 (76)	<4,7 (11)	<4,7 (57)	7,0 (49)
2-14 chất đồng phân 1	6,7 (108)	NT	NT	6,3 (55)
2-14 chất đồng phân 2	7,4 (92)	<4,7 (0)	<4,7 (0)	7,1 (60)
2-15 chất đồng phân 1	7,0 (101)	NT	NT	<4,7 (10)
2-16 chất đồng phân 1	7,3 (36)	<4,7 (3)	<4,7 (9)	7,1 (19)
2-16 chất đồng phân 2	6,2 (68)	NT	NT	6,7 (51)
2-17 chất đồng phân 1	7,5 (58)	<4,7 (2)	<4,7 (51)	7,7 (25)
2-17 chất đồng phân 2	6,7 (117)	<4,7 (3)	<4,7 (12)	7,0 (72)
2-18 chất đồng phân 1	6,6 (55)	NT	NT	<4,7 (11)
2-19 chất đồng phân 2	6,0 (94)	NT	NT	5,4 (74)

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 2-23	6,3 (86)	NT	NT	< 4,7 (12)
2-24	7,2 (88)	<4,7 (4)	<4,7 (4)	<4,7 (29)
2-25 chất đồng phân 2	6,6 (53)	<4,7 (15)	<4,7 (12)	6,6 (25)
2-26 chất đồng phân 2	6,2 (43)	NT	NT	6,2 (22)
2-27 chất đồng phân 2	6,4 (38)	NT	NT	<4,7 (14)
2-28 chất đồng phân 2	6,3 (57)	NT	NT	6,5 (27)
2-30 chất đồng phân 1	6,9 (107)	NT	NT	6,7 (49)
2-30 chất đồng phân 2	7,5 (66)	<4,7 (9)	<4,7 (16)	7,1 (29)
2-31 chất đồng phân 1	6,9 (112)	NT	NT	6,6 (53)
2-31 chất đồng phân 2	7,6 (76)	<4,7 (11)	<4,7 (8)	7,6 (26)
2-32 chất đồng phân 1	7,1 (92)	<4,7 (16)	<4,7 (10)	6,9 (40)
2-32 chất đồng phân 2	7,5 (77)	<4,7 (15)	<4,7 (1)	7,3 (48)
2-33 chất đồng phân 1	7,5 (37)	NT	NT	6,7 (20)
2-33 chất đồng phân 2	6,4 (62)	NT	NT	6,5 (25)
2-34 chất đồng phân 1	6,3 (50)	NT	NT	<4,7 (8)
2-35 chất đồng phân 1	7,4 (24)	NT	NT	<4,7 (7)
2-35 chất đồng phân 2	6,1 (50)	NT	NT	<4,7 (10)
3-1 chất đồng phân 1	8,9 (111)	8,0 (63)	<4,7 (6)	8,4 (61)
3-1 chất đồng phân 2	7,2 (94)	<4,7 (11)	<4,7 (1)	6,6 (31)
3-1 chất đồng phân 3	7,4 (101)	<4,7 (17)	<4,7 (16)	6,8 (41)
3-1 chất đồng phân 4	5,9 (62)	NT	NT	<4,7 (7)
3-2 chất đồng phân 1	6,6 (111)	NT	NT	5,9 (29)
3-2 chất đồng phân 2	7,0 (127)	NT	NT	6,4 (36)

3-3 chất đồng phân 2	6,1 (76)	NT	NT	6,5 (56)
4-1 chất đồng phân 2	6,3 (36)	NT	NT	<4,7 (3)
5-1 chất đồng phân 1	6,5 (131)	5,1 (17)	<4,7 (8)	6,6 (25)
5-1 chất đồng phân 2	6,8 (77)	<4,7 (14)	<4,7 (6)	<4,7 (8)
5-2 chất đồng phân 1	7,0 (78)	<4,7 (3)	<4,7 (9)	7,1 (37)
5-2 chất đồng phân 2	7,0 (48)	<4,7 (3)	<4,7 (4)	7,2 (20)
5-3 hỗn hợp gồm các chất đồng phân	7,5 (80)	<4,7 (7)	5,2 (19)	7,5 (37)
5-4 chất đồng phân 1	6,4 (76)	NT	NT	<4,7 (39)
5-4 chất đồng phân 2	6,8 (72)	<4,7 (2)	<4,7 (0)	<4,7 (8)
6-1 chất đồng phân 1	5,6 (78)	NT	NT	<4,7 (53)
6-1 chất đồng phân 2	7,7 (104)	<4,7 (18)	<4,7 (5)	7,2 (33)
6-2 chất đồng phân 2	8,7 (118)	7,8 (30)	<4,7 (18)	8,4 (78)
6-3 chất đồng phân 2	7,6 (112)	5,9 (24)	<4,7 (48)	7,4 (81)
7-1 chất đồng phân 1	7,4 (46)	<4,7 (1)	<4,7 (2)	<4,7 (5)
9-1 chất đồng phân 2	8,4 (103)	<4,7 (12)	<4,7 (22)	8,6 (60)
9-2 chất đồng phân 1	<4,7 (23)	NT	NT	<4,7 (13)
9-2 chất đồng phân 2	<4,7 (18)	NT	NT	<4,7 (8)
9-2 chất đồng phân 3	6,3 (113)	NT	NT	7,1 (81)
9-2 chất đồng phân 4	8,0 (103)	NT	NT	8,3 (66)

NT – không được thử

Ví dụ B

Tránh thụ động

Các thử nghiệm được thực hiện như đã được bộc lộ trong tài liệu: Foley et al., (2004) Neuropsychopharmacology. Trong nhiệm vụ tránh thụ động, việc dùng scopolamin (1mg/kg, trong khoang màng bụng) tại thời điểm 6 giờ sau khi huấn luyện

khuyến cho con động vật mất ký ức về mô hình này. Thử nghiệm khoảng liều lượng bazo tự do 3mg/kg, 10mg/kg, và 30mg/kg (qua đường miệng) dùng 90 phút trước giai đoạn huấn luyện thông qua việc đưa vào dạ dày qua đường miệng.

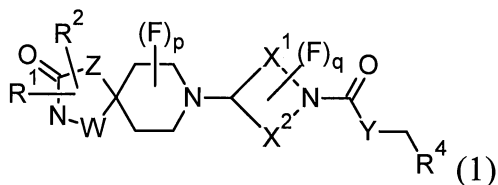
Chất đồng phân 1 theo Ví dụ 2-2 được thấy làm đảo ngược chứng quên mô hình do scopolamin gây ra theo sự phụ thuộc vào liều lượng, với ED₅₀ gần đúng khoảng 10mg/kg (qua đường miệng). Tác động của 30mg/kg là tương tự tác động tạo ra bởi chất ức chế cholinesteraza là donepezil (0,1mg/kg, trong khoang màng bụng) mà được dùng làm đối chứng tích cực (xem hình 1).

Các phương án tương đương

Các ví dụ nêu trên được thể hiện nhằm mục đích minh họa sáng chế và không nên được hiểu là nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Rõ ràng rằng nhiều cải biến và thay đổi đối với các phương án cụ thể nêu trên của sáng chế có thể được tạo ra và đã được minh họa trong các ví dụ mà không vượt ra khỏi các nguyên lý cơ bản của sáng chế như được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Tất cả các cải biến và các thay đổi này được dự tính bao hàm trong sáng chế này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):



hoặc muối của nó, trong đó:

p bằng 0, 1 hoặc 2;

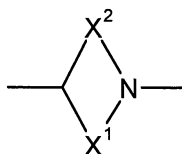
q bằng 0, 1 hoặc 2;

W là C;

Z là CH_2 , O hoặc S;

Y là O, S hoặc CH_2 ;

X^1 và X^2 là các nhóm hydrocacbon no cùng nhau bao gồm tổng cộng năm đến chín nguyên tử cacbon và cùng nhau liên kết sao cho gốc:



tạo ra hệ nhân hai vòng bắc cầu;

R^1 có thể là H, halo, CN, OH, C_{1-3} alkoxy, NH_2 , C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkenyl tùy ý được thế, NR^5R^6 , COOR^5 , CONR^5R^6 , $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$, NR^7COOR^5 , OCONR^5R^6 , SR^5 , SOR^5 , SO_2R^5 ; SO_3R^5 hoặc $\text{CH}_2\text{-W}^a$ mà W^a là xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^2 là H;

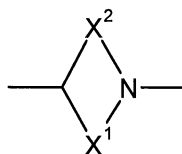
R^4 có thể là H, C_{1-5} alkyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkenyl tùy ý được thế, C_{1-5} alkynyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{2-6} xycloalkenyl tùy ý được thế;

R^5 , R^6 và R^7 có thể độc lập là H, C_{1-6} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-3} alkoxy, NH_2 , C_{1-5} alkyl tùy ý được thế hoặc benzyl.

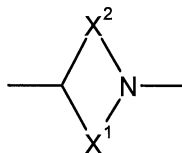
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 được chọn từ H, OH, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 6 nguyên tử flo, $\text{CH}_2\text{-aryl}$ hoặc $\text{CH}_2\text{-heteroaryl}$.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^4 được chọn từ H, methyl, flometyl, etyl, etynyl và 1-propynyl.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó p bằng 0 và q bằng 0.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Z là CH_2 hoặc O.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó gốc:

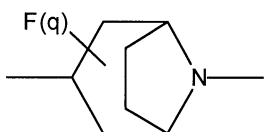


là hệ nhân azabixyclo-heptan, azabixyclo-octan hoặc azabixyclo-nonan.

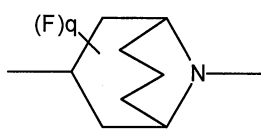
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó gốc:



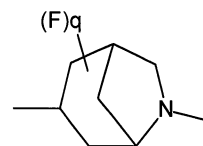
được chọn từ các hệ nhân BA đến BH sau mà có thể được thế bằng 0 đến 2 nguyên tử flo tùy ý (q bằng 0 đến 2):



BA



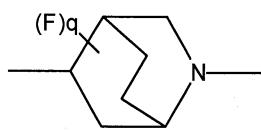
BB



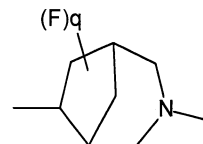
BC



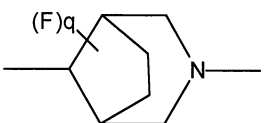
BD



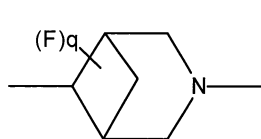
BE



BF



BG



BH

9. Hợp chất theo điểm 1 mà được chọn từ:

etyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.1]-heptan-2-carboxylat
 metyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 2-floetyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 but-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 8-(8-butanoyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-on
 etyl 3-(1-metyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(1-etyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(3-oxo-1-propyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(1-benzyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 2-flo-3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(6-flo-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(2-etyl-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(4-metyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(4-etyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-[2-oxo-4-(propan-2-yl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 2-flo-3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(2-oxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

etyl 3-(2-hydroxy-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-(3-oxo-2-propyl-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-[3-oxo-2-(propan-2-yl)-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-[2-(2-methylpropyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-[2-(cyclopropylmethyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 etyl 3-[2-(2-methoxyethyl)-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 (1,1-²H₂)ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 (2,2,2-²H₃)ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 (²H₅)ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 propan-2-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat
 S-methyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat
 S-ethyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carbothioat
 etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat
 etyl 5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat
 etyl 5-(4-ethyl-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat
 etyl 5-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoethyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl]-2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat
 etyl 8-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat
 etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat
 prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat

but-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat

etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylat

metyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat

etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat

etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxylat

etyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat

etyl 6-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat

etyl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

etyl 3-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.6]undec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat hoặc muối của hợp chất này.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, hoặc muối của hợp chất này.

11. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là prop-2-yn-1-yl 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, hoặc muối của hợp chất này.

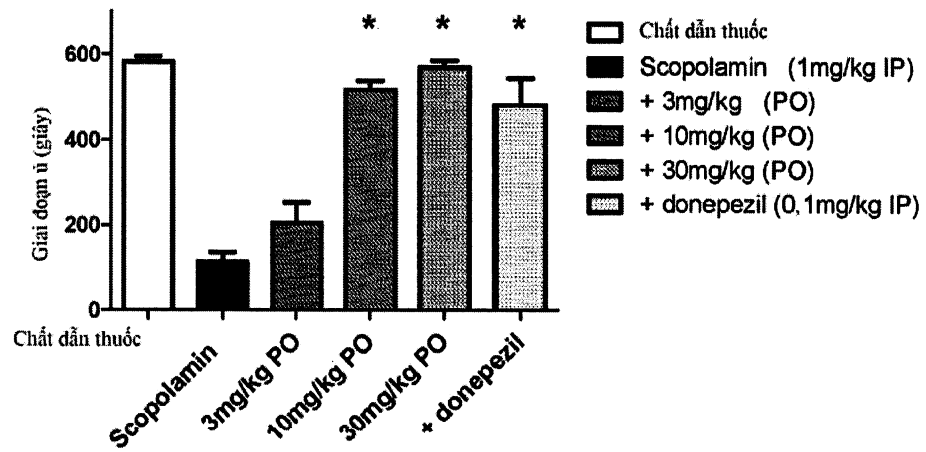
12. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là etyl (3-endo)-3-(2-hydroxy-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat, hoặc muối của hợp chất này.

13. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là etyl 5-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylat, hoặc muối của hợp chất này.

14. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này là etyl 6-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat, hoặc muối của hợp chất này.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và tá dược được dụng.

Hình 1



* $P < 0,05$ so với chất dẫn thuốc/scopolamin thử nghiệm u theo Mann-Whitney