(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) **1-0027868**

(51)[7] **C07D 403/12**; A61P 29/00; C07D 231/14; C07D 401/12; C07D 401/14; A61K 31/4155; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 409/12; C07D 417/14; C07D 493/08

(13) **B**

(21) 1-2016-03622
(22) 27/02/2015
(86) PCT/JP2015/056584 27/02/2015
(87) WO 2015/129926 03/09/2015
(30) 2014-039880 28/02/2014 JP
(45) 25/04/2021 397
(43) 25/05/2017 350A
(73) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)
2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000013, Japan
(72) BECK, Hilary Plake (US); BOOKER, Shon Keith (US); BREGMAN, Howard (US); CEE, Victor J. (US); CHAKKA, Nagasree (CA); CUSHING, Timothy D. (US); EPSTEIN, Oleg (BY); FOX, Brian M. (US); GEUNS-MEYER, Stephanie (US); HAO, Xiaolin (CN); HIBIYA, Kenta (JP); HIRATA, Jun (JP); HUA, Zihao (CN); HUMAN, Jason (US); KAKUDA, Shinji (JP); LOPEZ, Patricia (US); NAKAJIMA, Ryota (JP); OKADA, Kazuhisa (JP); OLSON, Steven H. (US); OONO, Hiroyuki (JP); PENNINGTON, Lewis D. (US); SASAKI, Kosuke (JP); SHIMADA, Keiko (JP); SHIN, Youngsook (US); WHITE, Ryan D. (US); WURZ, Ryan P. (CA); YI, Shuyan (CN); ZHENG, Xiao Mei (CA).
(74) Văn phòng Luật sư MINERVAS (MINERVAS)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL AMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có chức năng ức chế hoạt động của RORγ. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất này để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tự miễn, các bệnh viêm nhiễm, các bệnh chuyển hóa, hoặc các bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất điều chỉnh hoạt động của RORγ, dược phẩm, và việc sử dụng chúng trong điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tự miễn, các bệnh viêm nhiễm, các bệnh chuyển hóa, hoặc các bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể gama mồ côi có liên quan đến retinoit (RORγ) là thụ thể hạt nhân mà liên kết với DNA và điều hòa phiên mã (NPL 1). Hai đồng dạng của RORγ mà chỉ khác nhau ở phần cuối N được tạo thành từ gen RORC; RORγ1 và RORγt (còn được gọi là RORγ2) (NPL 2). RORγ được sử dụng làm thuật ngữ mô tả cả hai đồng dạng là RORγ1 và RORγt.

RORγ1 được biểu hiện trong nhiều mô khác nhau bao gồm cơ, thận, gan, phổi và được biết đến để điều chỉnh sự tạo mỡ (NPL 3). Việc mất gen RORC ở chuột làm tăng tốc độ sự biệt hóa tiền tế bào tạo mỡ thành các tế bào mỡ nhỏ và bảo vệ chống lại chế độ ăn giàu chất béo gây ra tình trạng kháng insulin. Do đó, bằng cách ức chế chức năng của RORγ1, việc kháng insulin có thể được cải thiện.

RORγt được biểu hiện riêng trong các tế bào của hệ miễn dịch (NPLs 4 và 5) và là nhân tố điều hòa chủ đạo của hệ thống phiên mã liên quan đến tế bào Th17 gắn với bệnh lý tự miễn. Các tế bào Th17 là nhóm phụ của các tế bào T hỗ trợ CD4+ được ám chỉ là tác nhân chính của quá trình viêm trong tính tự miễn dịch và được đặc trưng bằng việc sản xuất xytokin IL-17A tiền gây viêm. Các tế bào Th17 cũng biểu hiện CCR6 mà làm trung gian di trú đến các vị trí viêm, được bảo vệ và phát triển bằng IL-23, thông qua thụ thể IL-23 (IL23R), và biểu hiện các xytokin và chemokin tiền gây viêm khác, bao gồm IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20 và GM-CSF, mà cùng nhau thúc đẩy việc tăng lực các loại tế bào viêm khác, đặc biệt là bạch cầu trung tính, để làm trung gian bệnh lý ở mô

đích. RORγt là bắt buộc để biệt hóa các tế bào Th17 và điều chỉnh trực tiếp và gián tiếp sự biểu hiện của nhiều các chất trung gian tiền gây viêm này (NPL 6). Chuột thiếu RORγ đã giảm đáng kể số lượng các tế bào Th17 trong cơ thể, không có khả năng sản xuất IL-17A và các xytokin liên quan đến Th17 ngoài cơ thể và cho thấy sự đề kháng cảm ứng nhiều loại bệnh khác nhau như EAE, viêm da, viêm ruột và viêm thận (NPLs 6, và 12 đến 14). Vì vậy, bằng cách ức chế chức năng của RORγ, sự phát triển của nhiều bệnh tự miễn và bệnh viêm nhiễm, trong đó có sự tham gia của các xytokin liên quan đến tế bào Th17, có thể được ngăn chặn. Hơn nữa, biểu hiện của RORγ và biểu hiện tất yếu của hệ thống phiên mã liên quan đến tế bào Th17 được quan sát thấy trong các tế bào miễn dịch khác mà cũng có thể là trọng yếu trong sự phát sinh bệnh, cụ thể là các tế bào CD8+ T, cũng được gọi là Tc17s, các tế bào γδ T, các tế bào sát thủ tự nhiên T, các tế bào bạch huyết sẵn có, các tế bào sát thủ tự nhiên, và các tế bào mast (NPLs 7 và 8).

Các xytokin và các chemokin liên quan đến tế bào T17 được ám chỉ trong sự phát sinh bệnh của nhiều bệnh tự miễn và bệnh viêm nhiễm ở người bao gồm bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, xơ nang, bệnh suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khí phế thũng, xơ hóa phổi, bệnh ban đỏ hệ thống, viêm mạch, u hạt wegener, đau đa cơ do thấp khớp, viêm động mạch tế bào khổng lồ, xơ cứng động mạch, viêm cơ tự miễn dịch, viêm màng bồ đào, khô mắt, viêm ruột, viêm gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan siêu vi và tiểu đường typ 1. (NPLs 9 đến 11).

RORγt được biết đến là có tác dụng ức chế hoạt động chống hình thành khối u của các tế bào Th9, một nhóm phụ của các tế bào hỗ trợ T (NPL 15). Ở chuột thiếu RORγ, sự tạo thành IL-9 từ các tế bào Th9 được tăng cường và sự hình thành khối u bị trì hoãn ở những con chuột được tiêm các tế bào ung thư. Do đó, người ta cho rằng, bằng việc ức chế chức năng của RORγ, chức năng của các tế bào Th9 được hoạt hóa và sự hình thành khối u độc và các khối u ác tính khác có thể được ngăn chặn.

Từ bằng chứng được mô tả ở trên, tác nhân điều chỉnh RORγ có thể được kỳ vọng cho thấy lợi ích điều trị hoặc phòng ngừa trong việc điều trị các bệnh chuyển hóa như đái tháo đường; đối với các bệnh tự miễn hoặc các bệnh viêm nhiễm và; đối với khối u ác tính và các bệnh ung thư khác.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

NPL 1: Gigure, Nội tiết. Tổng quan. 20: 689-725, 1999

NPL 2: Jetten, Nucl. Recept. Signal. 7: e003, 2009

NPL 3: Meissburger và các tác giả khác, EMBO Mol. Med. 3: 637-651, 2011

NPL 4: Hirose và các tác giả khác, Biochem. Biophys. Res. Commun. 30: 1976-1983, 1994

NPL 5: Eberl và Littman., Science. 9: 248-251, 2004

NPL 6: Ivanov và các tác giả khác, Cell 126: 1121-1133, 2006

NPL 7: Sutton và các tác giả khác, Eur. J. Immunol. 42: 2221-2231, 2012

NPL 8: Hueber và các tác giả khác, J. Immunol., 184: 3336-3340, 2010

NPL 9: Miossec và các tác giả khác, Nature Reviews Drug Discovery 11: 763-776,2012

NPL 10: Hammerich và các tác giả khác, Clin. Dev. Immunol. 2011: Article ID 345803, 2011

NPL 11: Ferraro và các tác giả khác, Đái tháo đường 60: 2903-2913, 2011

NPL 12: Pantelyushin và các tác giả khác, J Clin Invest. 122: 2252-2256, 2012

NPL 13: Buonocore và các tác giả khác, Nature 464: 1371-1375, 2010

NPL 14: Steinmetz và các tác giả khác, J. Am. Soc. Nephrol. 22: 472-483, 2011

NPL 15: Purwar và các tác giả khác, Nat. Med. 18: 1248-1254, 2012

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

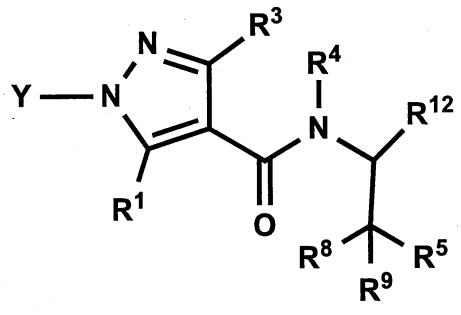
Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có chức năng ức chế hoạt động của RORγ.

Các thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu nhằm đạt được mục đích được mô tả ở trên và, kết quả là đã tìm ra hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có chức năng ức chế hoạt động của RORγ. Cụ thể, sáng chế đề cập đến:

(1) Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

R^1 được chọn từ F, Cl, Br, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a và nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a;

Y được chọn từ nhóm C_4-C_6 xycloalkyl, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl, tất cả được thế bằng nhóm R^2, 0 hoặc 1 nhóm R^6 và 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^7;

R^2 được chọn từ -OH, -CO_2H, -SO_3H, -$CONH_2$, -SO_2NH_2, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (hydroxycacbonyl)(C_1-C_6 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)sulfonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c và nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c;

R^6 và R^7 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, -NH_2, -CN, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế

bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b; 27868

R^3 được chọn từ H, F, Cl, $-CH_3$ và $-CF_3$;

R^4 được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C3-C8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C_6 to C_9 heterobixycloalkyl)(C_1 to C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^5 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i, nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j và nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j;

R^8 và R^9 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, $-NH_2$, nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h, và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc nhóm

thioxo;

R^{12} là H; hoặc R^4 và R^{12} cùng nhau là $-CR^mR^m-CR^{13}R^{14}-CR^mR^m-$ hoặc $-CR^{13}R^{14}-CR^mR^m-CR^mR^m-$ để tạo thành vòng pyrrolidin;

R^{13} được chọn từ H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_6-C_{10} aryloxy được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C1-C3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (3- đến 8-phần tử heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C5-C9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, C6-C9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C6-C9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^{14} được chọn một cách độc lập từ H và nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e; hoặc R^{13} và R^{14} cùng nhau tạo thành vòng C_3-C_8 xycloalkan được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, vòng C_3-C_8 xycloalken được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, hoặc vòng heteroxycloalkan 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

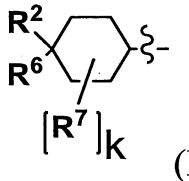
R^m được chọn một cách độc lập từ H, F, Cl, $-CH_3$ và $-CF_3$;

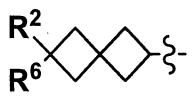
R^g và R^j được chọn một cách độc lập từ F, Cl, nhóm C_1-C_6 alkyl, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l, nhóm C_2-C_6 alkenylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l và nhóm oxo;

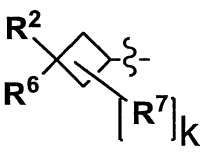
R^f và R^i được chọn một cách độc lập từ F, Cl, Br, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -SH, nhóm C_1-C_6 alkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, $-NH_2$, các nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k và các nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k; và

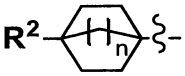
R^a, R^b, R^c, R^e, R^h, R^k và R^l được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$ và nhóm oxo.

(2) Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y được chọn từ công thức (II-a), công thức (II-b), công thức (II-c) và công thức (II-d):



(II-a),


(II-b),


(II-c) hoặc


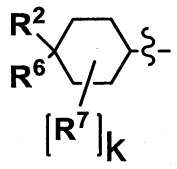
(II-d),

trong đó:

k là 0, 1 hoặc 2;

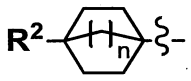
và n là 1, 2 hoặc 3.

(3) Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là nhóm có công thức (II-a):



(II-a).

(4) Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là nhóm có công thức (II-d):



(II-d)

và n là 2.

(5) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là H.

(6) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là

$-CO_2H$ hoặc nhóm hydroxycacbonylmetyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^c.

(7) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12} là H.

(8) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc cả R^8 và R^9 là H.

(9) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là $-CF_3$, $-CF_2H$ hoặc Cl.

(10) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối dược

dụng của nó, trong đó R^5 là nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i hoặc nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i.

(11) Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g hoặc nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

(12) Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh sử dụng hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bệnh là đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm cột sống dính khớp, ban đỏ hệ thống, vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm ruột hoặc hen suyễn.

(13) Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính tuyệt vời ức chế RORγ và phương pháp sản xuất hợp chất này. Hơn nữa, hợp chất của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó do đó hữu ích làm tác nhân điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tự miễn, bệnh viêm nhiễm (ví dụ đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm cột sống dính khớp, ban đỏ hệ thống, vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm ruột và hen suyễn), bệnh chuyển hóa (đặc biệt là đái tháo đường), các bệnh ung thư (đặc biệt là u hắc bào ác tính) hoặc các bệnh tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng độc lập hoặc kết hợp theo sáng chế sẽ được giải thích sau đây. Trừ khi được mô tả riêng, giải nghĩa của mỗi phần tử thay thế là chung cho từng vị trí. Ngoài ra, khi bất kỳ phần tử thay thế có thể thay đổi nào (ví dụ, R^j và các ký hiệu tương tự) có mặt trong các yếu tố cấu thành bất kỳ tương ứng (ví dụ, R^f, R^i và các ký hiệu tương tự), nghĩa của nó mang tính độc lập trong các yếu tố cấu thành tương ứng đó. Hơn nữa, sự kết hợp giữa các yếu tố cấu thành và các yếu tố cấu thành có thể thay đổi chỉ được cho phép khi sự kết hợp đó tạo thành một hợp chất ổn định về mặt hóa học. Khi bản thân yếu tố cấu thành bị thay thế bằng hai hoặc nhiều nhóm, các nhóm số nhiều đó có thể tồn tại trên cùng cacbon hoặc các cacbon khác nhau miễn là tạo thành một cấu trúc bền vững.

Mỗi nhóm của các hợp chất có công thức (I) của sáng chế được định nghĩa như mô tả dưới đây. Thứ tự viết trong mỗi nhóm cho thấy thứ tự của các liên kết trong công thức (I). Ví dụ, "nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl)" trong R^4 được biểu thị bằng nhóm trong đó "nhóm C_1-C_3 alkyl" được liên kết với nitơ trong công thức (I) và "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl" và "nhóm C_1-C_3 alkyl" được liên kết với nhau.

Ngoài ra, con số nằm bên phải của cacbon cho thấy số nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C_1-C_6" có nghĩa là nhóm có "1 đến 6 cacbon". Đương nhiên vấn đề là, theo sáng chế, số cacbon khác nhau có nghĩa là nhóm có số cacbon đó. Ví dụ, "nhóm C_1-C_4 alkyl" có nghĩa là nhóm alkyl có 1 đến 4 cacbon trong số các cacbon được định nghĩa bởi "nhóm C_1-C_4 alkyl". Số nguyên tử cacbon trong các nhóm khác cũng được hiểu tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm n-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm n-hexyl, nhóm isopropyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm isopentyl, nhóm 2-metylbutyl, nhóm 3-metylbutyl, nhóm 1-etylpropyl, nhóm 1,1-dimetypropyl, nhóm 1,2-dimetylpropyl, nhóm neopentyl, nhóm 4-metylpentyl,

nhóm 3-metylpentyl, nhóm 2-metylpentyl, nhóm 1-metylpentyl, nhóm 3,3-dimetylbutyl, nhóm 2,2-dimetylbutyl, nhóm 1,1-dimetylbutyl, nhóm 1,2-dimetylbutyl, nhóm 1,3-dimetylbutyl, nhóm 2,3-dimetylbutyl, nhóm 1-etylbutyl, nhóm 2-etylbutyl, và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_4 alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_2-C_4 alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 4 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_3 alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 3 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_2-C_6 alkenyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 cacbon với một liên kết đôi không bão hòa. Ví dụ, có thể kể đến nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 2-metyl-1-propenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm 2-buten-1-yl, nhóm 3-buten-1-yl, nhóm 2-penten-1-yl, nhóm 3-penten-1-yl, nhóm 4-penten-1-yl, nhóm 5-hexen-1-yl, nhóm 4-hexen-1-yl, nhóm 3-hexen-1-yl, nhóm 2-hexen-1-yl, nhóm 3-metyl-2-buten-1-yl, nhóm 3-metyl-3-penten-1-yl, nhóm 3-metyl-2-penten-1-yl, nhóm 4-metyl-3-penten-1-yl, nhóm 4-metyl-2-penten-1-yl, nhóm 2-metyl-2-penten-1-yl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_2-C_6 alkynyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 cacbon với một liên kết ba không bão hòa. Ví dụ, có thể kể đến nhóm etynyl, nhóm 1-propyn-1-yl, nhóm 2-propyn-1-yl, nhóm 2-butyn-1-yl, nhóm 3-butyn-1-yl, nhóm 2-pentyn-1-yl, nhóm 3-pentyn-1-yl, nhóm 4-pentyn-1-yl, nhóm 5-hexyn-1-yl, nhóm 4-hexyn-1-yl,

nhóm 3-hexyn-1-yl, nhóm 2-hexyn-1-yl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai được tạo thành bằng việc loại bỏ hydro ra khỏi "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến metylen, etylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen và các nhóm tương tự. Nhóm C_1-C_6 alkylen có thể được liên kết với một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau để tạo thành vòng.

Theo sáng chế, "nhóm C_2-C_6 alkenylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai có liên kết đôi tại vị trí bất kỳ trong "nhóm C_2-C_6 alkylen". Có thể kể đến vinylen, propenylen, 1-butenylen, 2-butenylen, 1-pentenyen, 2-pentenyen, 1-hexenyen, 2-hexenyen, 3-hexenyen và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl vòng có 3 đến 8 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl, nhóm xyclooctyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_4-C_6 xycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl vòng có 4 đến 6 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl hai vòng có 6 đến 9 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm bixyclo[3.1.0]hexanyl, nhóm bixyclo[2.2.0]hexanyl, nhóm bixyclo[2.1.1]hexanyl, nhóm bixyclo[3.2.0]heptanyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptanyl, nhóm bixyclo[3.1.1]heptanyl, nhóm bixyclo[4.1.0]heptanyl, nhóm octahydropentalenyl, nhóm bixyclo[2.2.2]octanyl, nhóm bixyclo[3.2.1]octanyl, nhóm bixyclo[4.2.0]octanyl, nhóm bixyclo[4.1.1]octanyl, nhóm bixyclo[5.1.0]octanyl, nhóm octahydro-1H-indenyl, nhóm bixyclo[3.2.2]nonanyl, nhóm bixyclo[3.3.1]nonanyl, nhóm bixyclo[4.2.1]nonanyl, nhóm bixyclo[5.2.0]nonanyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl hai vòng có 5 đến 9 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm bixyclo[1.1.1]pentanyl,

nhóm bixyclo[3.1.0]hexanyl, nhóm bixyclo[2.2.0]hexanyl, nhóm bixyclo[2.1.1]hexanyl, nhóm bixyclo[3.2.0]heptanyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptanyl, nhóm bixyclo[3.1.1]heptanyl, nhóm bixyclo[4.1.0]heptanyl, nhóm octahydropentalenyl, nhóm bixyclo[2.2.2]octanyl, nhóm bixyclo[3.2.1]octanyl, nhóm bixyclo[4.2.0]octanyl, nhóm bixyclo[4.1.1]octanyl, nhóm bixyclo[5.1.0]octanyl, nhóm octahydro-1H-indenyl, nhóm bixyclo[3.2.2]nonanyl, nhóm ixyclo[3.3.1]nonanyl, nhóm bixyclo[4.2.1]nonanyl, nhóm bixyclo[5.2.0]nonanyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm spiroalkyl" có nghĩa là nhóm chứa hai nửa xycloalkyl mà có chính xác một nguyên tử chung. "Nhóm C_6-C_9 spiroalkyl" có nghĩa là nhóm spiroalkyl có 6 đến 9 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm spiro[2.3]hexanyl, nhóm spiro[2.4]heptanyl, nhóm spiro[3.3]heptanyl, nhóm spiro[2.5]octanyl, nhóm spiro[3.4]octanyl, nhóm spiro[2.6]nonanyl, nhóm spiro[3.5]nonanyl, nhóm spiro[4.4]nonanyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng " nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm spiro[2.3]hexanyl metyl, nhóm spiro[2.4]heptanyl metyl, nhóm spiro[3.3]heptanyl metyl, nhóm spiro[2.5]octanyl metyl, nhóm spiro[3.4]octanyl metyl, nhóm spiro[2.6]nonanyl metyl, nhóm spiro[3.5]nonanyl metyl, nhóm spiro[4.4]nonanyl metyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl" có nghĩa là nhóm có liên kết đôi tại vị trí bất kỳ của "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl" có 3 đến 8 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropenyl, nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl, nhóm xyclohexenyl, nhóm xycloheptenyl, nhóm xycloоctenyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropylmetyl, nhóm

xyclopropyletyl, nhóm xyclopropylpropyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclobutyletyl, nhóm xyclopentylmetyl, nhóm xyclopentyletyl, nhóm xyclohexylmetyl, nhóm xyclohexyletyl, nhóm xycloheptylmetyl, nhóm xycloheptyletyl, nhóm xyclooctylmetyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropenylmetyl, nhóm xyclopropenyletyl, nhóm xclopropenylpropyl, nhóm xyclobutenylmetyl, nhóm xyclobutenyletyl, nhóm xyclopentenylmetyl, nhóm xyclopentenyletyl, nhóm xyclohexenylmetyl, nhóm xyclohexenyletyl, nhóm xycloheptenylmetyl, nhóm xycloheptenyletyl, nhóm xyclooctenylmetyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_2-C_6 alkenyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm 2-propenyl, nhóm 1-metyl-2-propenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm 2-buten-1-yl, nhóm 3-buten-1-yl, nhóm 2-penten-1-yl, nhóm 3-penten-1-yl, nhóm 4-penyten-1-yl, nhóm 5-hexen-1-yl, nhóm 4-hexen-1-yl, nhóm 3-hexen-1-yl, nhóm 2-hexen-1-yl, nhóm 1-metyl-2-buten-1-yl, nhóm 1-etyl-2-buten-1-yl, nhóm 2-metyl-2-buten-1-yl, nhóm 3-metyl-2-buten-1-yl, nhóm 3-metyl-3-penten-1-yl, nhóm 3-metyl-2-penten-1-yl, nhóm 3-etyl-2-penten-1-yl, nhóm 4-metyl-3-penten-1-yl, nhóm 4-metyl-2-penten-1-yl, nhóm 2-metyl-2-penten-1-yl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_2-C_6 alkynyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm 2-propyn-1-yl, nhóm 1-metyl-2-propyn-1-yl, nhóm 1-etyl-2-propyn-1-yl, nhóm 2-butyn-1-yl, nhóm 1-metyl-2-butyn-1-yl, nhóm 1-etyl-2-butyn-1-yl, nhóm 3-butyn-1-yl, nhóm 1-metyl-3-butyn-1-yl, nhóm 1-etyl-3-butyn-1-yl, nhóm 2-pentyn-1-yl, nhóm 1-metyl-2-pentyn-1-yl, nhóm 3-pentyn-1-yl, nhóm 1-metyl-3-pentyn-1-yl, nhóm 4-pentyn-1-yl, nhóm 5-hexyn-1-yl, nhóm 4-hexyn-1-yl, nhóm 3-hexyn-1-yl, nhóm 2-hexyn-1-yl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkoxy" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm oxy bằng "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm 2-metylpropoxy, nhóm n-pentyloxy, nhóm isopentyloxy, nhóm 2-metylbutoxy, nhóm 1-etylpropoxy, nhóm 2,2-dimetylpropoxy, nhóm n-hexyloxy, nhóm 4-metylpentoxy, nhóm 3-metylpentoxy, nhóm 2-metylpentoxy, nhóm 3,3-dimetylbutoxy, nhóm 2,2-dimetylbutoxy, nhóm 1,1-dimetylbutoxy, nhóm tert-butoxy và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_2-C_4 alkyl" bằng "nhóm C_1-C_6 alkoxy" hoặc theo cách khác, là nhóm thu được bằng cách thay thế một cacbon của nhóm C_4-C_{11} alkyl bằng một oxy tại vị trí có khả năng về mặt hóa học bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm etoxyetyl, nhóm etoxyetyl, nhóm propyloxyetyl, nhóm isopropyloxyetyl, nhóm butyloxyetyl, nhóm isobutyloxyetyl, nhóm sec-butyloxyetyl, nhóm tert-butyloxyetyl, nhóm isopentyloxyetyl, nhóm 2-metylbutyloxyetyl, nhóm 3-metylbutyloxyetyl, nhóm 1-etylpropyloxyetyl, nhóm 1,1-dimetylpropyloxyetyl, nhóm 1,2-dimetylpropyloxyetyl, nhóm neopentyloxyetyl, hexyloxyetyl, nhóm 4-metylpentyloxyetyl, nhóm 3-metylpentyloxyetyl, nhóm 2-metylpentyloxyetyl, nhóm 1-metylpentyloxyetyl, nhóm 3,3-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 2,2-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 1,1-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 1,2-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 1,3-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 2,3-dimetylbutyloxyetyl, nhóm 1-etylbutyloxyetyl, nhóm 2-etylbutyloxyetyl, nhóm metoxypropyl, nhóm etoxypropyl, nhóm propyloxypropyl, nhóm isopropyloxypropyl, nhóm butyloxypropyl, nhóm isobutyloxypropyl, nhóm sec-butyloxypropyl, nhóm tert-butyloxypropyl, nhóm isopentyloxypropyl, nhóm 2-metylbutyloxypropyl, nhóm 3-metylbutyloxypropyl, nhóm 1-etylpropyloxypropyl, nhóm 1,1-dimetylpropyloxypropyl, nhóm 1,2-dimetylpropyloxypropyl, nhóm neopentyloxypropyl, nhóm hexyloxypropyl, nhóm 4-metylpentyloxypropyl,

nhóm 3-metylpentyloxypropyl, nhóm 2-metylpentyloxypropyl, nhóm 1-metylpentyloxypropyl, nhóm 3,3-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 2,2-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 1,1-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 1,2-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 1,3-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 2,3-dimetylbutyloxypropyl, nhóm 1-etylbutyloxypropyl, nhóm 2-etylbutyloxypropyl, nhóm metoxybutyl, nhóm etoxybutyl, nhóm propyloxybutyl, nhóm isopropyloxybutyl, nhóm butyloxybutyl, nhóm isobutyloxybutyl, nhóm sec-butyloxybutyl, nhóm tert-butyloxybutyl, nhóm isopentyloxybutyl, nhóm 2-metylbutyloxybutyl, nhóm 3-metylbutyloxybutyl, nhóm 1-etylpropyloxybutyl, nhóm 1,1-dimetylpropyloxybutyl, nhóm 1,2-dimetylpropyloxybutyl, nhóm neopentyloxybutyl, nhóm hexyloxybutyl, nhóm 4-metylpentyloxybutyl, nhóm 3-metylpentyloxybutyl, 2-metylpentyloxybutyl, nhóm 1-metylpentyloxybutyl, nhóm 3,3-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 2,2-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 1,1-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 1,2-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 1,3-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 2,3-dimetylbutyloxybutyl, nhóm 1-etylbutyloxybutyl, nhóm 2-etylbutyloxybutyl, và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkylthio" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm thio bằng nhóm "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metylthio, nhóm etylthio, nhóm propylthio, nhóm isopropylthio, nhóm butylthio, nhóm isobutylthio, nhóm sec-butylthio, nhóm tert-butylthio, nhóm pentylthio, nhóm neopentylthio, nhóm tert-pentylthio, nhóm 2-metylbutylthio, nhóm hexylthio, nhóm isohexylthio và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm thio bằng "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropylthio, nhóm xyclobutylthio, nhóm xyclopentylthio, nhóm xyclohexylthio, nhóm xycloheptylthio, nhóm xyclooctylthio và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkyl)cacbonyl" có nghĩa là nhóm thu được bằng việc thế nhóm cacbony bằng "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến

nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butyryl, nhóm isobutyryl, nhóm n-pentylcacbonyl, nhóm sec-butylcacbonyl, nhóm tert-butylcacbonyl, nhóm isopentylcacbonyl, nhóm 2-metylbutylcacbonyl, nhóm 3-metylbutylcacbonyl, nhóm 1-etylpropylcacbonyl, nhóm 1,1-dimetylpropylcacbonyl, nhóm 1,2-dimetylpropylcacbonyl, nhóm neopentylcacbonyl, nhóm 4-metylpentylcacbonyl, nhóm 3-metylpentylcacbonyl, nhóm 2-metylpentylcacbonyl, nhóm 1-metylpentylcacbonyl, nhóm 3,3-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 2,2-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 1,1-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 1,2-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 1,3-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 2,3-dimetylbutylcacbonyl, nhóm 1-etylbutylcacbonyl, nhóm 2-etylbutylcacbonyl, nhóm n-hexylcacbonyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm cacbonyl bằng "nhóm C_1-C_6 alkoxy". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metoxycacbonyl, nhóm etoxycacbonyl, nhóm n-propoxycacbonyl, nhóm isopropoxycacbonyl, nhóm n-butoxycacbonyl, nhóm isobutoxycacbonyl, nhóm sec-butoxycacbonyl, nhóm tert-butoxycacbonyl, nhóm n-pentoxycacbonyl, nhóm isopentoxycacbonyl, nhóm 2-metylbutoxycacbonyl, nhóm 3-metylbutoxycacbonyl, nhóm 1-etylpropoxycacbonyl, nhóm 1,1-dimetylpropoxycacbonyl, nhóm 1,2-dimetylpropoxycacbonyl, nhóm neopentoxycacbonyl, nhóm 4-metylpentoxycacbonyl, nhóm 3-metylpentoxycacbonyl, nhóm 2-metylpentoxycacbonyl, nhóm 1-metylpentoxycacbonyl, nhóm 3,3-dimetylbutoxycacbonyl, nhóm 2,2-dimetylbutoxycacbonyl, nhóm 1,1-dimetylbutoxycacbonyl, nhóm 1,2-dimetylbutoxycacbonyl, nhóm 1,3-dimetylbutoxycacbonyl, nhóm 2,3-dimetylbutoxycabonyl, nhóm 1-etylbutoxycacbonyl, nhóm 2-etylbutoxycacbonyl, nhóm n-hexoxycacbonyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế oxy bằng "nhóm C_3-C_8 xycloalkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm xyclopropyloxy, nhóm xyclobutyloxy, nhóm xyclopentyloxy, nhóm

xyclohexyloxy, nhóm xycloheptyloxy, nhóm xyclooctyloxy và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế amin bằng "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metylamin, nhóm etylamin, nhóm propylamin, nhóm isopropylamin, nhóm butylamin, nhóm isobutylamin, nhóm sec-butylamin, nhóm tert-butylamin, nhóm pentylamin, nhóm hexylamin và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm amin bằng hai "nhóm C_1-C_6 alkyl" giống hoặc khác nhau. Ví dụ, có thể kể đến nhóm dimetylamin, nhóm dietylamin, nhóm dipropylamin, nhóm diisopropylamin, nhóm dibutylamin, nhóm diisobutylamin, nhóm di(sec-butyl)amin, nhóm di(tert-butyl)amin, nhóm dipentylamin, nhóm dihexylamin và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm cacbonyl bằng "nhóm (C_1-C_6 alkyl)amin". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metylamincacbonyl, nhóm etylamincacbonyl, nhóm propylamincacbonyl, nhóm isopropylamincacbonyl, nhóm butylamincacbonyl, nhóm isobutylamincacbonyl, nhóm sec-butylamincacbonyl, nhóm tert-butylamincacbonyl, nhóm pentylamincacbonyl, nhóm hexylamincacbonyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm sulfonyl bằng "nhóm C_1-C_6 alkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm propylsulfonyl, nhóm isopropylsulfonyl, nhóm butylsulfonyl, nhóm isobutylsulfonyl, nhóm sec-butylsulfonyl, nhóm tert-butylsulfonyl, nhóm pentylsulfonyl, nhóm hexylsulfonyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkylaminsulfonyl" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm sulfonyl bằng "nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin". Ví dụ, có thể kể đến nhóm metylaminsulfonyl, nhóm etylaminsulfonyl, nhóm

propylaminsulfonyl, nhóm isopropylaminsulfonyl, nhóm butylaminsulfonyl, nhóm isobutylaminsulfonyl, nhóm sec-butylaminsulfonyl, nhóm tert-butylaminsulfonyl, nhóm pentylaminsulfonyl, nhóm hexylaminsulfonyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (hydroxycacbonyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm "C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm (hydroxycacbonyl)". Ví dụ, có thể kể đến nhóm hydroxycacbonylmetyl, nhóm (1-hydroxycacbonyl)etyl, nhóm (2-hydroxycacbonyl)etyl, nhóm (3-hydroxycacbonyl)propyl, nhóm (2-hydroxycacbonyl)propyl, nhóm (1-hydroxycacbonyl)propyl, nhóm (1-hydroxycacbonyl)(1-metyl)etyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng việc thế nhóm "C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm(C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm metoxycacbonylmetyl, nhóm metoxycacbonyletyl, nhóm (3-metoxycacbonyl)propyl, nhóm (2-metoxycacbonyl)propyl, nhóm (1-metoxycacbonyl)propyl, nhóm (1-metoxycacbonyl)(1-metyl)etyl, nhóm etoxycacbonylmetyl, nhóm etoxycabonyletyl, nhóm (3-etoxycacbonyl)propyl, nhóm (2-etoxycacbonyl)propyl, nhóm (1-etoxycacbonyl)propyl, nhóm (1-etoxycacbonyl)(1-metyl)etyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_1-C_6 alkyl)sulfonyl(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng việc thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm (C_1-C_6 alkyl)sulfonyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm methlsulfonyl metyl, nhóm metylsulfonyletyl, nhóm (3-metylsulfonyl)propyl, nhóm (2-metylsulfonyl)propyl, nhóm (1-metylsulfonyl)propyl, nhóm (1-metylsulfonyl)(1-metyl)etyl, nhóm etylsulfonylmetyl, nhóm etylsulfonyletyl, nhóm (3-etylsulfonyl)propyl, nhóm (2-etylsulfonyl)propyl, nhóm (1-etylsulfonyl)propyl, nhóm (1-etylsulfonyl)(1-metyl)etyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_6-C_{10} aryl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon thơm có 6 đến 10 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm

indenyl, nhóm tetrahydronaphtyl, nhóm indanyl, nhóm azulenyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_6-C_{10} aryloxy" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế nhóm oxy bằng "nhóm C_6-C_{10} aryl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm phenyloxy, nhóm naphtyloxy, nhóm indenyloxy, nhóm tetrahydronaphtyloxy, nhóm indanyloxy, nhóm azulenyloxy và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_6-C_{10} aryl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm benzyl, nhóm phenetyl, nhóm phenylpropyl, nhóm naphtylmetyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm 5- đến 10- phần tử heteroaryl" có nghĩa là nhóm 5- đến 10- phần tử dị vòng đơn vòng hoặc dị vòng hai vòng có tính thơm, trong đó nhóm dị vòng chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Hơn nữa, trong trường hợp nhóm dị vòng hai vòng thơm, nếu một vòng là vòng thơm hoặc dị vòng thơm, vòng còn lại có thể là vòng không thơm. Trong nhóm dị vòng thơm đó, số nguyên tử khác loại tương ứng và kết hợp của chúng không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là vòng có số phần tử như được mô tả có thể tạo thành và có thể tồn tại bền vững về mặt hóa học. Về "nhóm 5- đến 10-phần tử heteroaryl", ví dụ, có thể kể đến nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidyl, nhóm pyridazinyl, nhóm furyl , nhóm thienyl, nhóm pyrrol, nhóm pyrazolyl, nhóm 1,3-dioxaindanyl, nhóm isoxazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm benzofuranyl, nhóm isobenzofuryl, nhóm benzothienyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm chromanyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzoimidazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm pyranyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm triazinyl, nhóm triazolyl, nhóm furazanyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm dihydrobenzofuryl, nhóm dihydroisobenzofuryl, nhóm dihydroquinolyl, nhóm dihydroisoquinolyl, nhóm dihydrobenzoxazolyl, nhóm dihydropteridinyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzisoxazolyl, nhóm benzodioxazolyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm pteridinyl, nhóm purinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm

cinnolinyl, nhóm tetrazolyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm 5- đến 10-membered heteroaryl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm pyridylmetyl, nhóm thienylmetyl, nhóm thiazolylmetyl, nhóm benzothiazolylmetyl, nhóm benzothiophenylmetyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl" có nghĩa là nhóm dị vòng béo 3- đến 8- phần tử mà có thể phân nhánh hoặc phân nhánh một phần, trong đó vòng chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm piperidyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrothienyl, nhóm mocpholyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng nhóm "3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl". Ví dụ, có thể kể đến nhóm piperidylmetyl, nhóm tetrahydrofuranylmetyl, nhóm tetrahydropyranylmetyl, nhóm tetrahydrothienylmetyl, nhóm mocpholinoetyl, nhóm oxetan-3-ylmetyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm spiroheteroalkyl" có nghĩa là nhóm spiroalkyl trong đó 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thay thế bằng 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. "Nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl" có nghĩa là nhóm spiroalkyl có 6 đến 9 nguyên tử cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm 4-oxaspiro[2.4]heptanyl, nhóm 4-oxaspiro[2.5]octaneyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm bixyclo[1.1.1]pentanyl metyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexanyl metyl, nhóm bixyclo[3.1.0]hexanyl etyl, nhóm bixyclo[2.2.0]hexanyl metyl, nhóm bixyclo[2.2.0]hexanyl etyl, nhóm bixyclo[2.1.1]hexanyl metyl, nhóm bixyclo[2.1.1]hexanyl etyl, nhóm

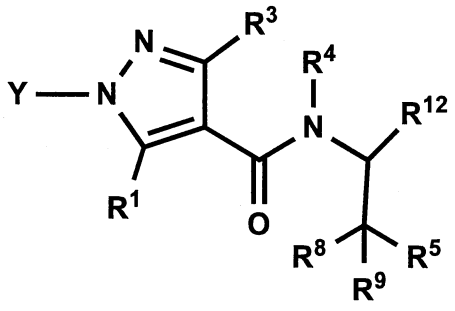
bixyclo[3.2.0]heptanyl metyl, nhóm bixyclo[3.2.0]heptanyl etyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptanyl metyl, nhóm bixyclo[2.2.1]heptanyl etyl, nhóm bixyclo[3.1.1]heptanyl metyl, nhóm bixyclo[4.1.0]heptanyl metyl, nhóm octahydropentalenyl metyl, nhóm bixyclo[2.2.2]octanyl metyl, nhóm bixyclo[3.2.1]octanyl metyl, nhóm bixyclo[4.2.0]octanyl metyl, nhóm bixyclo[4.1.1]octanyl metyl, nhóm bixyclo[5.1.0]octanyl metyl, nhóm octahydro-1H-indenyl metyl, nhóm bixyclo[3.2.2]nonanyl metyl, nhóm bixyclo[3.3.1]nonanyl metyl, nhóm bixyclo[4.2.1]nonanyl metyl, nhóm bixyclo[5.2.0]nonanyl metyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm heterobixycloalkyl" có nghĩa là nhóm bixycloalkyl trong đó 1 đến 4 nguyên tử cacbon bị thay thế bằng 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. "Nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl" có nghĩa là nhóm heterobixycloalkyl có 6 đến 9 cacbon. Ví dụ, có thể kể đến nhóm 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl)" có nghĩa là nhóm thu được bằng cách thế "nhóm C_1-C_3 alkyl" bằng "nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl" tại vị trí bất kỳ. Ví dụ, có thể kể đến nhóm 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl metyl, nhóm 7-oxabixyclo[2.2.1]heptanyl etyl và các nhóm tương tự.

Theo sáng chế, "nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a", khi nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng từ hai nhóm R^a trở lên, mỗi nhóm R^a có thể được chọn một cách độc lập và nhóm C_1-C_6 alkyl có thể được thế bằng các nhóm R^a tương tự hoặc các nhóm R^a khác. Ngoài ra, ý nghĩa của các biểu thức khác như "nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b" và các biểu thức tương tự được hiểu như trên.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó, R^1 được chọn từ F, Cl, Br, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a và nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a;

trong đó R^a được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm $-CF_3$ và nhóm oxo.

"Nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a" trong R^1 tốt nhất là nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a, và tốt hơn nữa là nhóm triflometyl hoặc nhóm diflometyl.

"Nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a" trong R^1 tốt nhất là nhóm C_3-C_4 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a, tốt hơn nữa là nhóm xyclopropyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a.

Nói chung, R^1 tốt nhất là Cl, nhóm C_1-C_4 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a hoặc nhóm xyclopropyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a, và tốt hơn nữa là nhóm triflometyl, nhóm diflometyl hoặc Cl.

Trong công thức (I), Y là nhóm C_4-C_6 xycloalkyl, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl hoặc nhóm C_6-C_9 spiroalkyl, tất cả đều được thế bằng nhóm R^2, 0 hoặc 1 nhóm R^6 và 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^7;

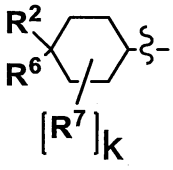
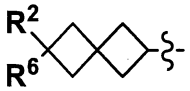
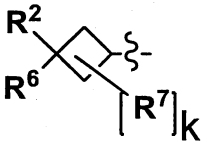
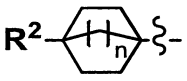
trong đó R^2 được chọn từ -OH, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm C_1-C_6 alkylaminsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (hydroxycacbonyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm

(C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)sulfonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 R^c và nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c;

R^6 và R^7 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, $-NH_2$, -CN, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b;

trong đó R^b và R^c được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$ và nhóm oxo;

"Nhóm C_4-C_6 xycloalkyl, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl hoặc nhóm C_6-C_9 spiroalkyl, tất cả được thế bằng nhóm R^2, 0 hoặc 1 nhóm R^6 và 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^7" trong Y tốt nhất là nhóm có công thức (II-a), công thức (II-b), công thức (II-c) hoặc công thức (II-d):


(II-a),

(II-b),

(II-c) hoặc

(II-d),

trong đó:

k là 0, 1 hoặc 2;

và n là 1, 2 hoặc 3.

Trong trường hợp nhóm có công thức (II-a), công thức (II-b), công thức (II-c) hoặc công thức (II-d), Y tốt nhất là nhóm có công thức (II-a), công thức (II-c) hoặc công thức (II-d); và tốt hơn nữa là nhóm có công thức (II-a) hoặc công thức (II-d).

Giá trị tùy biến n tốt nhất là 2 trong nhóm có công thức (II-d).

R^2 trong Y tốt nhất là $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, nhóm (C_1-C_2 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0 hoặc 1 nhóm R^c, nhóm C_1-C_2 alkylsulfonyl được thế bằng 0 hoặc 1 nhóm R^c, nhóm C_1-C_2 alkylaminsulfonyl được thế bằng

0 hoặc 1 nhóm R^c hoặc nhóm (hydroxycacbonyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, và tốt hơn nữa là -CO_2H hoặc nhóm hydroxycacbonylmetyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^c.

R^6 trong Y tốt nhất là H hoặc nhóm C_1-C_4 alkyl không có nhóm R^b và tốt hơn nữa là H, nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

R^7 trong Y tốt nhất là H hoặc nhóm C_1-C_2 alkyl không có nhóm R^b và tốt hơn nữa là H hoặc nhóm metyl.

Trong công thức (I), R^3 được chọn từ H, F, Cl, -CH_3 và -CF_3. R^3 tốt nhất là H.

Trong công thức (I), R^4 được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

trong đó R^e được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3 và nhóm oxo;

R^f được chọn một cách độc lập từ F, Cl, Br, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -SH, nhóm C_1-C_6 alkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm 3- đến 8-membered heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -NH_2, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k và nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k;

trong đó, R^k được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3 và nhóm oxo;

R^g được chọn một cách độc lập từ F, Cl, nhóm C_1-C_6 alkyl, -OH, -CN, -NH_2, -NO_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l, nhóm C_2-C_6 alkenylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l và nhóm oxo;

trong đó R^l được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amins, -CF_3 và nhóm oxo.

"Nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e" trong R^4

tốt nhất là nhóm C_2-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e và tốt hơn nữa là nhóm tert-butylmetyl hoặc nhóm 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl.

"Nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e" trong R^4 tốt nhất là nhóm có 3 đến 6 cacbon trong (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) và tốt hơn nữa là nhóm 3-metyl-2-buten-1-yl.

"Nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e" trong R^4 tốt nhất là nhóm có 4 đến 8 cacbon trong (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) và tốt hơn nữa là nhóm 4,4-dimetyl-2-pentyn-1-yl.

"Nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e" trong R^4 tốt nhất là nhóm có 3 đến 7 cacbon trong (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl), tốt hơn nữa là nhóm C_1-C_4 alkoxyetyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm alkyl, và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm 2,2-dimetyl-2-metoxyetyl hoặc nhóm 2-(tert-butoxy)etyl.

"Nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f" trong R^4 tốt nhất là nhóm benzyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 R^f; tốt hơn nữa là nhóm benzyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F và Cl, hoặc nhóm benzyl chưa bị thế; và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm 4-flobenzyl, nhóm 3,5-diflobenzyl hoặc nhóm 4-(triflometyl)benzyl.

"Nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f" trong R^4 tốt nhất là nhóm pyridylmetyl, nhóm thienylmetyl, nhóm thiazolylmetyl hoặc nhóm furanylmetyl.

"Nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm C_3-C_6 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và tốt hơn nữa là nhóm 2,2-dimetylxyclobutyl hoặc nhóm 4,4-dimetylxyclohexyl.

"Nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm C_3-C_6 xycloalkyl metyl được thế bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm R^g; và tốt hơn là nhóm (1-floxyclopentyl)metyl, nhóm (3,3-dimetylxyclobutyl)metyl, nhóm (1-metylxyclobutyl)metyl, nhóm (1-

(triflometyl)xyclobutyl)metyl, nhóm (1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl hoặc nhóm (1-metylxyclopropyl)metyl.

"Nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm 3- đến 6- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

"Nhóm (3- đến 8-membered heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm 3- đến 6- phần tử heteroxycloalkyl metyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là tetrahydrofuranylmetyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl và nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^i.

"Nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là vòng C_7-C_8 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là nhóm spiro[2.5]octan-1-yl , nhóm spiro[3.5]nonan-1-yl, nhóm spiro[3.3]heptan-1-yl hoặc nhóm spiro[3.3]heptan-2-yl.

"Nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm C_6-C_8 spiroalkyl metyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là nhóm spiro[2.5]octan-6-ylmetyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g hoặc nhóm spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g; và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm spiro[2.5]octan-6-ylmetyl, nhóm (5-flo-spiro[2.3]hexan)-5-ylmetyl hoặc nhóm spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl.

"Nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là vòng C_7-C_8 spiroheteralkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

"Nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là vòng C_6-C_8 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là nhóm bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g; và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm 6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl.

"Nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm C_5-C_7 bixycloalkyl metyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là nhóm (bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)metyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g hoặc nhóm (bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g; và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm (4-metylbixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl hoặc nhóm (bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)metyl.

"Nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g" trong R^4 tốt nhất là nhóm C_6-C_7 heterobixycloalkyl metyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g; tốt hơn nữa là nhóm (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g; và thậm chí tốt hơn nữa là nhóm (4-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl hoặc nhóm (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl.

Trong công thức (I), R^5 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i, nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j và nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j;

Trong đó R^i được chọn một cách độc lập từ F, Cl, Br, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -SH, nhóm C_1-C_6 alkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm 3- đến 8-membered heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2

hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -NH_2, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k và nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k;

R^j được chọn một cách độc lập từ F, Cl, nhóm C_1-C_6 alkyl, -OH, -CN, -NH_2, -NO_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l, nhóm C_2-C_6 alkenylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l và nhóm oxo;

trong đó, khi R^j là nhóm hóa trị hai của nhóm C_1-C_6 alkylen hoặc nhóm C_2-C_6 alkenylen, điều đó có nghĩa là mỗi nhóm tạo thành liên kết đôi với các nguyên tử trong R^5; trong trường hợp này, hai liên kết của từng nhóm hóa trị hai này được tạo thành bằng hai nguyên tử giống hoặc khác nhau trong R^5;

trong đó R^k và R^l được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3 và nhóm oxo.

"Nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i" trong R^5 tốt nhất là nhóm phenyl được thế bằng 2 đến 4 nhóm được chọn từ -OH, -NH_2, Cl, F, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OCF_2H, nhóm metyl, nhóm xyclopropyl và nhóm metoxy; và tốt hơn nữa là nhóm 2,6-diclophenyl, nhóm 2,6-diclo-4-flophenyl, nhóm 2,6-diclo-4-metylphenyl, nhóm 2,4,6-triclophenyl, nhóm 2-clo-6-flophenyl hoặc nhóm 2,6-diclo-3-flophenyl.

"Nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i" trong R^5 tốt nhất là nhóm pyridyl được thế bằng 2 đến 3 nhóm được chọn từ -OH, -NH_2, Cl, F, -CN, -CF_3, nhóm metyl, và nhóm metoxy; và tốt hơn nữa là nhóm 3,5-diclopyridin-4-yl, nhóm 3-clo-5-metoxypyridin-4-yl, nhóm 3-clo-5-flopyridin-4-yl hoặc nhóm 2,4-diclo-6-metylpyridin-3-yl.

Nói chung, R^5 tốt nhất là nhóm phenyl tùy chọn được thế bằng 2, 3 hoặc 4 nhóm R^i hoặc nhóm 6 phần tử heteroaryl tùy chọn được thế bằng 2 hoặc 3 nhóm R^i.

Trong công thức (I), R^8 và R^9 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, -NH_2, nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc nhóm thioxo;

trong đó R^h được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3 và nhóm oxo.

"Nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h" trong R^8 và R^9 tốt nhất là nhóm metyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h.

"Nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h" trong R^8 và R^9 tốt nhất là nhóm metoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h.

Nói chung, R^8 và R^9 tốt nhất là H, F, -OH hoặc nhóm oxo, và tốt hơn nữa là H hoặc nhóm oxo.

Trong công thức (I), R^{12} là H; hoặc R^4 và R^{12} cùng nhau là -CR^mR^m-$CR^{13}R^{14}$-CR^mR^m- hoặc -$CR^{13}R^{14}$-CR^mR^m-CR^mR^m- để tạo thành vòng pyrrolidin.

R^{13} được chọn từ H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_6-C_{10} aryloxy được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) nhóm được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1,

2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, (C_6-C_9 heterobixycloalkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^{14} được chọn từ H và nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e; hoặc R^{13} và R^{14} cùng nhau tạo thành vòng C_3-C_8 xycloalkan được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, vòng C_3-C_8 xycloalken được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, hoặc vòng heteroxycloalkan 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^m được chọn một cách độc lập từ H, F, Cl, $-CH_3$ và $-CF_3$;

trong đó R^g được chọn từ F, Cl, nhóm C_1-C_6 alkyl, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l, nhóm C_2-C_6 alkenylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l và nhóm oxo;

R^f được chọn một cách độc lập từ F, Cl, Br, -OH, -CN, $-NO_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -SH, nhóm C_1-C_6 alkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl) cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkoxy) cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl) amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm 3- đến 8-phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm

R^k, $-NH_2$, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k và nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k; và

R^e và R^k được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$ và nhóm oxo.

Tốt nhất R^{12} là H; hoặc R^4 và R^{12} cùng nhau là $-CH_2-CR^{13}R^{14}-CH_2-$ để tạo thành vòng pyrrolidin, tốt hơn nữa R^{12} là H.

R^{13} tốt nhất là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm C_6-C_{10} aryloxy, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl), hoặc nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl.

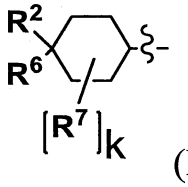
R^{14} tốt nhất là H hoặc CH_3; hoặc R^{13} và R^{14} cùng nhau tạo thành vòng C_3-C_8 xycloalkan hoặc vòng C_3-C_8 xycloalken. Trong công thức (I), sự kết hợp của R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{12}, R^{13}, R^{14} Y, n, k, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, R^m là sự kết hợp tốt nhất khi các phần tử thích hợp tương ứng được mô tả ở trên được kết hợp với nhau; và tốt hơn nữa khi các phần tử được mô tả ở trên mà thích hợp hơn được kết hợp với nhau.

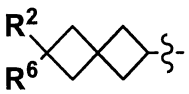
Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^1 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a.

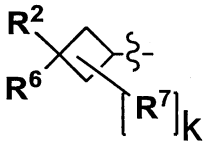
Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^1 là nhóm C_1 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a. Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^1 là CF_3.

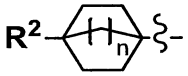
Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^2 là CO_2H.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, Y được chọn từ công thức (II-a), công thức (II-b), công thức (II-c) và công thức (II-d):



(II-a),


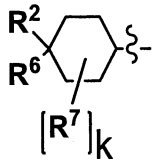
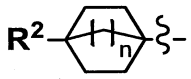
(II-b),


(II-c) và


(II-d),

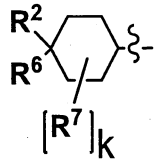
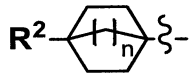
trong đó k là 0, 1 hoặc 2; và n là 1, 2 hoặc 3

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, Y được chọn từ công thức (II-a) và công thức (II-d);

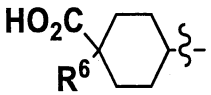

(II-a), hoặc 
(II-d);

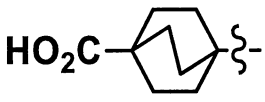
trong đó k là 0, 1 hoặc 2; và n là 1, 2 hoặc 3

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, Y được chọn từ công thức (II-a) và công thức (II-d);


(II-a), hoặc 
(II-d);

trong đó k là 0; và n là 2.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, Y là  .

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, Y là  .

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^6 được chọn từ nhóm F, -OH, $-NH_2$, -CN, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^6 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^6 là CH_3.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây,

R^7 được chọn một cách độc lập từ H, F và nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^7 là H.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^2 được chọn từ -OH, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-CONH_2$ và $-SO_2NH_2$.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^3 là H.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g hoặc nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 là nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bởi 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^8 và R^9 được chọn một cách độc lập từ H và F.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^5 là nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^5 là nhóm penyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^5 là nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^5 là nhóm 6 phần tử heteroaryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^5 là pyridyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^{12} là H.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^4 và R^{12} cùng nhau là $-CH_2-CR^{13}R^{14}-CH_2-$ để tạo thành vòng pyrrolidin.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^{14} được chọn từ H và CH_3. Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^{13} và R^{14} cùng nhau tạo thành vòng C_3-C_8 xycloalkan được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, vòng C_3-C_8 xycloalken được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, hoặc vòng heteroxycloalkan 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

Trong một phương án khác, theo phương án bất kỳ ở trên hoặc dưới đây, R^{13} được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_6-C_{10} aryloxy được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) nhóm được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4

hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

Trong một phương án khác, theo bất kỳ phương án nào ở trên hoặc dưới đây, R^m là H;

Sáng chế cũng đề xuất muối dược dụng của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, theo sáng chế, có các trường hợp mà ở đó hợp chất có công thức (I) tạo thành muối cộng axit. Hơn nữa, tùy thuộc vào loại phần tử thay thế, có các trường hợp trong đó dẫn xuất pyrazol amit tạo thành bazơ. Các muối không bị giới hạn một cách cụ thể miễn chúng là muối dược dụng. Đặc biệt, axit cộng muối bao gồm các muối axit vô cơ như hydroflorua, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, phosphat, nitrat, sulfat, và các chất tương tự; sulfonat hữu cơ như metansulfonat, etansulfonat, 2-hydroxyetansulfonat, p-toluensufonat, benzensulfonat, etan-1,2-disulfonat ion, 1,5-naphthalendisulfonat ion, naphthalen-2-sulfonat ion, và các chất tương tự; và cacboxylat hữu cơ như axetat, trifloaxetat, propionat, oxalat, fumarat, phthalat, malonat, sucxinat, glutarat, adipat, tartrat, maleat, malat, mandelat, 1-hydroxy-2-naphthoat, và các chất tương tự. Đối với muối có bazơ, các muối đã được đề cập có bazơ vô cơ như muối natri, muối kali, muối magie, muối canxi, muối nhôm, và các muối tương tự; và các muối có bazơ hữu cơ như muối metylamin, muối etylamin, muối lyzin, muối ornithin, và các muối tương tự.

Các muối dược dụng khác nhau của hợp chất có công thức (I) có thể được sản xuất một cách phù hợp dựa trên những tri thức phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật hiện nay.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong một vài trường hợp chứa các đồng phân. Các đồng phân này bao gồm trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế. Ví dụ, có thể kể đến các đồng phân trong hệ thống vòng và vòng ngưng tụ (dạng E-, Z-, cis-, và trans-), các đồng phân do sự hiện diện của cacbon không đối xứng (dạng R- và S-, cấu hình α- và β-, đồng phân đối hình, và đồng phân phi đối hình), các chất hoạt động về mặt quang học bằng sự quay

quang (dạng D-, L-, d-, và l-), chất hỗn biến, hợp chất phân cực thu được bằng cách tách bằng sắc ký (hợp chất phân cực cao và hợp chất phân cực thấp), hợp chất cân bằng, đồng phân quay, hỗn hợp của các hợp chất ở tỷ lệ bất kỳ, hỗn hợp triệt quang, và các đồng phân tương tự.

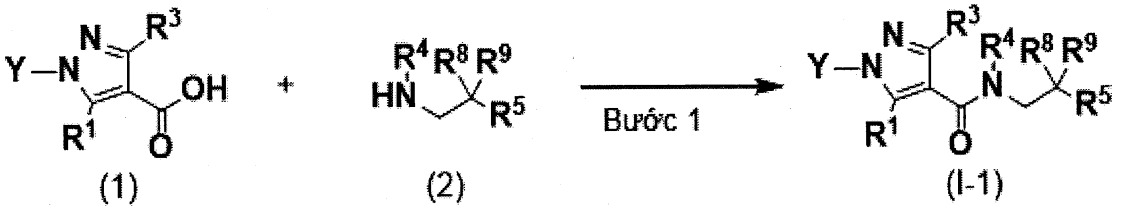
Sáng chế cũng bao gồm nhiều dạng được đoteri hóa của hợp chất có công thức (I). Mỗi nguyên tử hydro được gắn vào nguyên tử cacbon có thể được thay thế một cách độc lập bằng nguyên tử đoteri.

Mặc dù sáng chế được mô tả đối với khía cạnh hoặc phương án cụ thể của nó, sáng chế có thể được hiểu bằng kỹ thuật hiện có trong lĩnh vực liên quan, và nhiều biến thể và thay thế tương đương đều khả dĩ mà không lệch khỏi tinh thần thực sự và phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, trong phạm vi cho phép bởi luật và các quy định về sáng chế, tất cả các ấn phẩm, sáng chế, và đơn sáng chế được liệt kê theo sáng chế này được đưa vào bằng cách tham khảo tổng thể tài đó như thể mỗi tài liệu được chỉ ra để được đưa vào sáng chế bằng cách tham khảo tổng thể tài liệu đó.

Phương pháp tổng hợp chung

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách áp dụng nhiều phương pháp tổng hợp đã được biết đến rộng rãi bằng việc sử dụng các tính chất dựa trên loại cấu trúc cơ bản hoặc các chất thay thế. Trong trường hợp này, có thể hiệu quả về mặt công nghệ sản xuất mà nhóm chức có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp hoặc nhóm mà có thể dễ dàng chuyển thành một nhóm bảo vệ bằng quy trình sử dụng nguyên liệu thô và chất trung gian phụ thuộc và nhóm chức. Nhóm chức này bao gồm, ví dụ, nhóm amin, nhóm hydroxyl, nhóm cacboxyl và các nhóm tương tự. Nhóm bảo vệ của nhóm chức đó bao gồm, ví dụ, nhóm bảo vệ được mô tả trong "Nhóm bảo vệ trong Tổng hợp hữu cơ (tái bản lần 3, 1999)" tác giả T. W. Greene và P. G. M. Wuts. Chúng có thể được lựa chọn một cách phù hợp tùy thuộc vào điều kiện phản ứng. Trong các phương pháp này, phản ứng được thực hiện bằng cách thêm nhóm bảo vệ theo sau là việc loại bỏ nhóm bảo vệ do cần thiết, hoặc chuyển hóa thành nhóm mong muốn để thu được hợp chất mong muốn.

Trong số hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hợp chất (I-1) có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(trong đó R^8 và R^9 độc lập là H; F; nhóm hydroxyl; nhóm amin; nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h; nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc nhóm thioxo. Các ký hiệu khác mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên.)

(Bước 1)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (I-1) bằng cách cho phản ứng hợp chất (1) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó với hợp chất (2).

Dẫn xuất phản ứng của hợp chất (1) có nghĩa là dẫn xuất phản ứng của nhóm cacboxyl, và ví dụ, clorua axit, azit axyl, axit anhydrit pha trộn, axit anhydrit đối xứng, amit đã hoạt hóa, este đã hoạt hóa, và các chất tương tự đã được liệt kê. Những dẫn xuất phản ứng này có thể được tùy ý lựa chọn phụ thuộc vào loại axit cacboxylic được sử dụng.

Phản ứng hiện tại có thể được thực hiện theo phản ứng tạo amit bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu (ví dụ, Pepuchido Gousei no Kiso to Jikken bởi Nobuo Izumiya, v.v, Maruzen, 1983, Tổng quan tổng hợp hữu cơ, Tập 6., Tạp chí Pergamon, 1991, v.v.), thêm vào đó là các phương pháp đương lượng hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường. Cụ thể, phản ứng hiện tại có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất cô đặc được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết đến rộng rãi hoặc phương pháp hoạt hóa este, phương pháp pha trộn axit anhydrit, phương pháp clorua axit, phương pháp cacbodiimit và các phương pháp tương tự mà đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực.

Thuốc thử được sử dụng trong phản ứng tạo amit bao gồm, ví dụ, thionyl

clorua, oxalyl clorua, N,N-dixyclohexylcacbodiimit, 1-metyl-2-bromopyridinium iodua, N,N'-cacbonyldiimidazol, diphenylphosphoryl clorua, diphenylphosphoryl azit, N,N'-disucxinimidyl cacbonat, N,N'-disuccinimidyl oxalat, 1-etyl-3-(3- dimetylaminpropyl)cacbodiimit hydroclorua, benzotriazol-1-yl-oxy-tris(pyrrolidinol)phosphonium hexaflophosphat, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat, 2-(5-norbornen-2,3-dicacboximido)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafloborat, O-(N-sucxinimidyl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafloborat, bromo-tris(pyrrolidino)phosphonium hexaflophosphat, etyl cloroformat, isobutyl cloroformat, hoặc 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflorophosphat và các chất tương tự. Trên tất cả, ví dụ, thionyl clorua, oxalyl clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)cacbodiimit hydroclorua hoặc 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflorophosphat và các chất tương tự là thích hợp hơn. Trong phản ứng tạo amit, bazơ và/hoặc chất cô đặc có thể được sử dụng cùng với chất tạo amit được đề cập ở trên.

Lượng chất cô đặc được sử dụng không bị giới hạn một cách nghiêm ngặt, và thường là 0,1 đương lượng đến 100 đương lượng đối với 1 đương lượng của hợp chất (1), và tốt hơn là 0,1 đương lượng đến 10 đương lượng.

Bazơ được sử dụng bao gồm, ví dụ, amin béo bậc ba như trimetylamin, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmocpholin, N-metylpyrrolidin, N-metylpiperidin, N,N-dimetylanilin, 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-azabixyclo[4.3.0]non-5-ene và các chất tương tự; các amin thơm như pyridin, 4- dimetylaminpyridin, picolin, lutidin, quinolin, hoặc isoquinolin và các chất tương tự. Trên hết, amin béo bậc ba và các chất tương tự là thích hợp hơn, và trietylamin hoặc N,N- diisopropyletylamin và các chất tương tự là đặc biệt thích hợp hơn.

Lượng bazơ được sử dụng thay đổi phụ thuộc vào hợp chất được sử dụng, loại dung môi và các điều kiện phản ứng khác, tuy nhiên, thường là 0,1 đương lượng đến 100 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (1), tốt nhất là 1 đương lượng đến 5 đương lượng.

Chất cô đặc được sử dụng bao gồm, ví dụ, N-hydroxybenzotriazol hydrat, N-hydroxysucxinimit và các chất tương tự.

Lượng hợp chất (2) được sử dụng thay đổi phụ thuộc vào hợp chất được sử dụng, loại dung môi và các điều kiện phản ứng khác, tuy nhiên, thường là 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (1) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó, và tốt nhất là 1 đương lượng đến 3 đương lượng.

Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi chưa hoạt hóa, và ví dụ về dung môi chưa hoạt hóa bao gồm tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, benzen, toluen, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorua, 1,2-dicloetan, pyridin và các chất tương tự hoặc hỗn hợp của chúng.

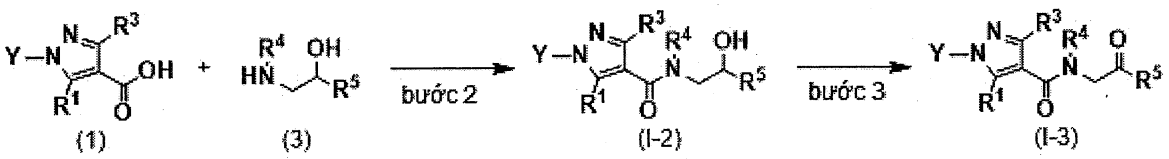
Thời gian phản ứng thường là 0,5 đến 96 giờ, tốt nhất là 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt nhất là từ nhiệt độ phòng đến 80°C.

Bazơ, thuốc thử tạo amit và chất cô đặc được sử dụng trong phản ứng hiện tại có thể được sử dụng kết hợp một hoặc nhiều loại.

Hợp chất (I-1) thu được bằng cách này có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, cô đặc, cô đặc dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, sắc ký và các phương pháp tương tự; trong danh mục "phương pháp tổng hợp chung", thuật ngữ "phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực" có nghĩa tương tự trừ khi được chỉ rõ mang nghĩa khác).

Hơn nữa, trong số tất cả các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hợp chất (I-2) và (I-3) có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(1) (3) (I-2) (I-3)

(trong đó, các ký hiệu khác có nghĩa tương tự như được mô tả ở trên).

(Bước 2)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (I-2) bằng cách cho phản ứng hợp chất (1) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó với hợp chất (3).

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp tương tự như trong bước 1, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (I-2) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không có việc tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế mà được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước 3)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (I-3) bằng cách cho hợp chất (I-2) vào phản ứng oxi hóa.

Bước này có thể được thực hiện theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, oxy hóa PCC, oxy hóa Swern, oxi hóa MnO_2 và oxy hóa Dess-Martin và các phương pháp tương tự.

Ví dụ, oxy hóa Dess-Martin có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử Dess-Martin mà không có dung môi hoặc trong dung môi trơ đối với phản ứng.

Lượng thuốc thử Dess-Martin được sử dụng thường là 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (I-2), tốt nhất là 1 đương lượng đến 4 đương lượng.

Phản ứng trong bước này thường được thực hiện trong dung môi trơ. Dung môi trơ là, ví dụ, tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, benzen, toluen, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorua, 1, 2-dicloetan và các chất tương tự; hoặc các hỗn hợp của chúng được liệt kê.

Thời gian phản ứng thường là 0,5 đến 96 giờ, và tốt nhất là 1 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là -78°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt

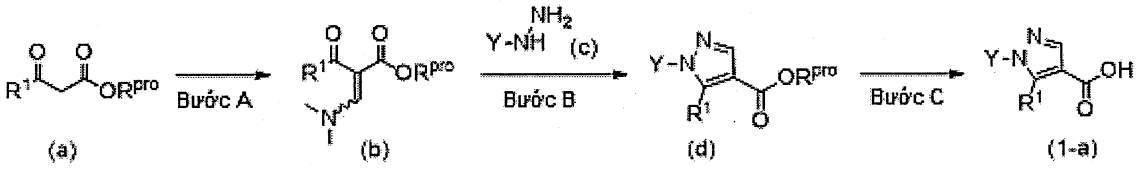
nhất là -20°C đến nhiệt độ phòng.

Hợp chất (I-3) thu được bằng cách này có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, khi chất phản ứng có nhóm cacboxyl mà không tham gia phản ứng trong bước đầu tiên, bước thứ hai và bước thứ ba, nhóm cacboxyl tốt nhất được bảo vệ trước bằng nhóm bảo vệ và sau đó nhóm bảo vệ được loại bỏ sau khi hoàn thành phản ứng. Việc chọn nhóm bảo vệ đó và các điều kiện loại bỏ có thể được thực hiện theo phương pháp đã được đề cập trước đó "Nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ (tái bản lần thứ ba, 1999)".

Hơn nữa, trong số các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, hợp chất (I-3) có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp sau:

Ngoài ra, trong số các hợp chất (1) được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế, hợp chất (1) trong đó R^3 là H có thể được điều chế, ví dụ, phương pháp sau:



(trong đó, R^{pro} là nhóm bảo vệ. Các ký hiệu khác mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên).

Hợp chất có công thức (a) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức (c) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước A)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (b) bằng cách cho phản ứng hợp chất (a) với N,N-dimetylformamit dimetyl axetal có hoặc không có dung môi.

Ngoài ra, N,N-dimetylformamit dietyl axetal, N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal, hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng thay cho N,N-dimetylformamit dimetyl axetal.

Lượng N,N-dimetylformamit dimetyl axetal được sử dụng thường là 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (a).

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn riêng trong phạm vi nó trơ đối với phản ứng, và đặc biệt bao gồm, ví dụ, metanol, etanol, benzen, toluen, xylen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thường là từ 0,5 đến 96 giờ, và tốt nhất là từ 1 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt nhất là từ nhiệt độ phòng đến 160°C.

Hợp chất (b) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không có việc tách và tinh chế bằng công cụ tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có chuyên môn trong lĩnh vực.

(Bước B)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (d) bằng cách cho phản ứng hợp chất (b) với hợp chất có nhóm hydrazino có công thức (c).

Lượng hợp chất (c) được sử dụng thường là 0,5 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (b), và tốt nhất là từ 0,7 đương lượng đến 3 đương lượng.

Trong bước tiếp theo, khi hợp chất (c) là muối, việc sử dụng bazơ để trung hòa là điều cần thiết. Ví dụ về các bazơ đó bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, natri axetat, kali axetat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin và các chất tương tự. Lượng bazơ được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 3 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (c).

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn riêng trong phạm vi nó trơ đối với phản ứng. Đặc biệt, ví dụ bao gồm, metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isopropanol, axetonitril, dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, diclometan, cloroform, benzen, toluen, xylen hoặc các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thường từ 0,5 giờ đến 96 giờ và tốt nhất là từ 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt nhất là từ nhiệt độ phòng đến 100°C.

Hợp chất (d) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

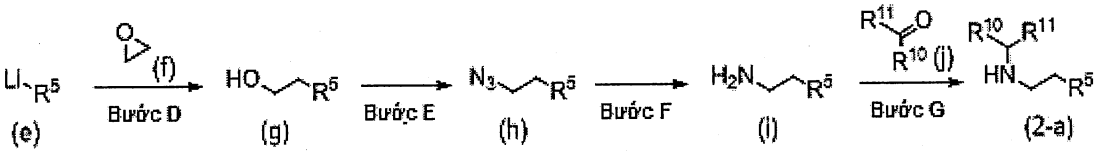
(Bước C)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (1-a) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ R^{pro} của hợp chất (d).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong "Nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ (tái bản lần thứ ba, 1999)" đã được đề cập trên đây, thêm vào đó là phương pháp đương lượng hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ là nhóm benzyl, nhóm benzyl có thể được loại bỏ bằng phương pháp khử xúc tác bằng việc sử dụng hydro và chất xúc tác paladi và các chất tương tự.

Hợp chất (1-a) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hơn nữa, trong số các hợp chất (2) được sử dụng để điều chế các hợp chất của sáng chế, hợp chất (2-a) trong đó R^8 và R^9 là H có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(trong đó, từng R^{10} và R^{11} độc lập là H, nhóm có ít hơn một nguyên tử cacbon so với chuỗi hydrocacbon của R^4, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo thành nhóm xycloalkyl hoặc xycloalkenyl thấp).

Hợp chất có công thức (f) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước D)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (g) bằng cách cho phản ứng hợp chất lithi hữu cơ (e) với oxit etylen (f).

Lượng oxit etylen (f) được sử dụng thường là 0,1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (e), và tốt nhất là từ 0,5 đương lượng đến 3 đương lượng.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn riêng trong phạm vi nó là trơ đối với phản ứng, và ví dụ bao gồm, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, n-hexan, n-heptan, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorua, 1,2-dicloetan, benzen, toluen, xylen và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng thường từ 0,5 giờ đến 48 giờ, và tốt nhất là từ 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường từ -78°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt nhất là từ -78°C đến nhiệt độ phòng.

Hợp chất (g) thu được bằng phương pháp trên có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế mà được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước E)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (h) bằng cách cho phản ứng hợp chất (g) với diphenylphosphoryl azit.

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp tương tự như trong bước 16, theo sau là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (h) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế mà được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước F)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (i) bằng cách cho hợp chất (h) vào phản ứng khử nhóm azit.

Bước này có thể được thực hiện theo các phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp này bao gồm, ví dụ, phương pháp khử sử dụng phosphin; phương pháp khử xúc tác sử dụng H và chất xúc tác paladi và các chất tương tự; phương pháp khử sử dụng natri borohydrua và các phương pháp tương tự.

Ví dụ, phương pháp khử sử dụng phosphin có thể được thực hiện sử dụng triphenylphosphin và nước trong dung môi trơ với phản ứng. Đặc biệt, ví dụ bao gồm tetrahydrofuran, axetonitril, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, benzen, toluen, diclometan, cloroform, cacbon tetraclorua, 1, 2-dicloetan, nước, và các chất tương tự; hoặc các hỗn hợp của chúng.

Lượng triphenylphosphin được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (15) và tốt nhất là từ 1 đến 4 đương lượng.

Thời gian phản ứng thường từ 0,5 giờ đến 96 giờ và tốt nhất là từ 2 giờ đến 48 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt nhất là từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất (i) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế mà được

biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước G)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (2-a) bằng cách cho phản ứng hợp chất (i) với hợp chất (j) có mặt chất khử.

Lượng hợp chất (i) được sử dụng trong bước này thường là 0,5 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (j) và tốt nhất là từ 0,8 đương lượng đến 4 đương lượng.

Chất khử được sử dụng bao gồm, ví dụ, natri borohydrua, natri triaxetoxyborohydrua, natri xyanoborohydrua và các chất tương tự.

Lượng chất khử được sử dụng thường là từ 0,1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (i) và tốt nhất là từ 0,3 đương lượng đến 5 đương lượng.

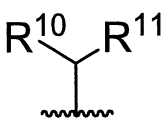
Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn riêng trong phạm vi nó trơ đối với phản ứng, và ví dụ bao gồm metanol, etanol, axit axetic, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, benzen, toluen, xylen và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng thường từ 0,5 giờ đến 48 giờ, và tốt nhất là từ 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

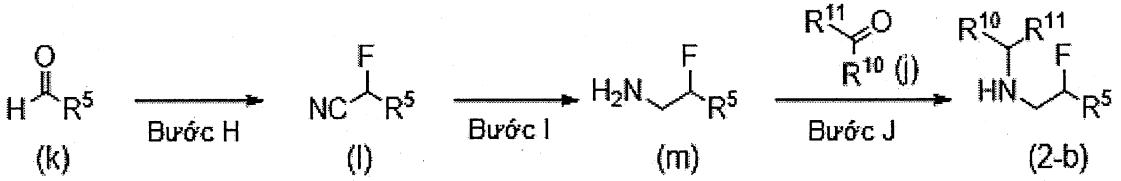
Hợp chất (2-a) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Nhóm có công thức:



(trong đó, mỗi ký hiệu mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên) tương ứng với R^4.

Hơn nữa, trong số các hợp chất (2) được sử dụng để điều chế các hợp chất của sáng chế, hợp chất (2-b) trong đó R^8 hoặc R^9 là F và ký hiệu còn lại là H có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(trong đó, mỗi ký hiệu mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên)

Hợp chất có công thức (k) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước H)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (l) bằng cách cho phản ứng hợp chất (k) với trimetylsilyl xyanit có mặt chất xúc tác kẽm và sau đó phản ứng với tác nhân flo hóa.

Lượng trimetylsilyl xyanit được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (k), và tốt nhất là từ 1 đương lượng đến 5 đương lượng.

Chất xúc tác kẽm được sử dụng bao gồm, ví dụ, kẽm iodua, kẽm bromua và các chất tương tự.

Tác nhân flo hóa được sử dụng bao gồm, ví dụ, (N,N-dietylamin)sulfur triflorua, bis(2-metoxyetyl)aminsulfur triflorua, 1,1,2,2-tetrafloetyl-N,N-dimetylamin và các chất tương tự.

Lượng tác nhân flo hóa được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (k), và tốt nhất là từ 1 đương lượng đến 5 đương lượng.

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn riêng trong phạm vi nó trơ đối với phản ứng, và ví dụ bao gồm tetrahydrofuran, axetonitril, 1,4-dioxan, dietyl ete, diclometan, cloroform, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua, benzen, toluen, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng thường từ 30 phút đến 48 giờ, và tốt nhất là từ 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất (l) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước I)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (m) bằng cách cho hợp chất (l) vào phản ứng khử nhóm xyano.

Chất khử được sử dụng bao gồm, ví dụ, lithi nhôm hydrua, natri bis(2-metoxyetoxy) nhôm hydrua, phức boran-tetrahydrofuran và các chất tương tự.

Lượng chất khử được sử dụng thường từ 1 đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (l).

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn riêng trong phạm ni nó trơ đối với phản ứng, và ví dụ bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, diclometan, benzen, toluen, dietyl ete và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng thường từ 1 giờ đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất (m) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào phản ứng tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

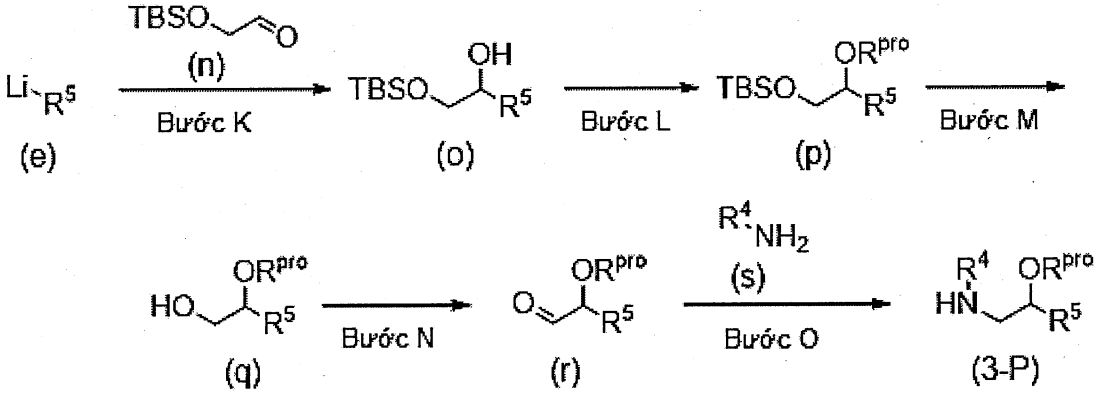
(Bước J)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (2-b) bằng cách cho phản ứng hợp chất (m) với hợp chất (j) có mặt chất khử.

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp tương tự phương pháp trong bước G, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (2-b) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hơn nữa, trong số các hợp chất (3) được sử dụng để điều chế các hợp chất của sáng chế, hợp chất (3-P) trong đó R^8 hoặc R^9 là nhóm hydroxyl mà được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ và ký hiệu còn lại là H có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(trong đó, R^{pro} là nhóm bảo vệ. Các ký hiệu khác mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên.)

Hợp chất biểu thị bằng công thức (n) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước K)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (o) bằng cách cho phản ứng hợp chất lithi hữu cơ (m) với (tert-butyldimetylsilyloxy)axetaldehyt (n).

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp tương tự trong bước D, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (o) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước L)

Bước này là phương pháp đưa vào nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl của

hợp chất (o). Việc đưa nhóm bảo vệ vào có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong "Nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ (tái bản lần thứ ba, 1999)" đã đề cập trên đây, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (p) thu được bằng cách này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước M)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (q) bằng cách loại bỏ nhóm tert-butyldimetylsilyl của hợp chất (p).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả trong "Nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ (tái bản lần thứ ba, 1999)" đã đề cập trên đây, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường, và ví dụ, tetrabutylammonium florua có thể được sử dụng.

Hợp chất (q) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước N)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (r) bằng cách đưa hợp chất (q) vào phản ứng oxi hóa.

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp như trong bước 3, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (r) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

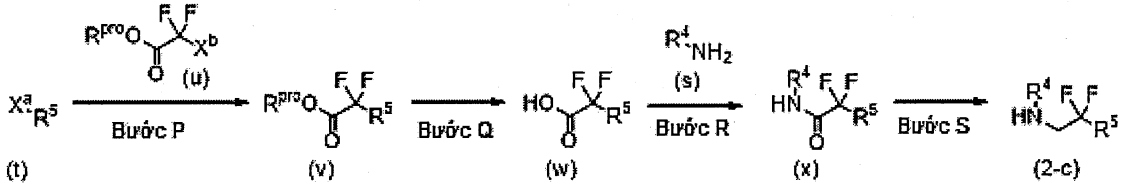
(Bước O)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (3-P) bằng cách cho phản ứng hợp chất (r) với hợp chất (s) có mặt chất khử.

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp như trong bước G, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (3-P) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hơn nữa, trong số các hợp chất (2) được sử dụng để điều chế các hợp chất của sáng chế, hợp chất (2-c) trong đó cả R^8 và R^9 là F có thể được tổng hợp, ví dụ, bằng phương pháp sau:



(trong đó, X^a và X^b độc lập là Br hoặc I. Các ký hiệu khác mang nghĩa tương tự như được mô tả ở trên.)

Hợp chất có công thức (u) có thể được tổng hợp theo phương pháp được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước P)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (v) bằng cách cho phản ứng hợp chất (t) với hợp chất (u) có mặt đồng.

Lượng hợp chất (t) được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (u) và tốt nhất là từ 1 đương lượng đến 3 đương lượng.

Lượng đồng được sử dụng thường từ 1 đương lượng đến 10 đương lượng đối với 1 đương lượng hợp chất (t), và tốt nhất là từ 1 đương lượng đến 5 đương lượng.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi nó trơ đối

với phản ứng, và ví dụ bao gồm tetrahydrofuran, axetonitrile 1,4-dioxan, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và các chất tương tự.

Thời gian phản ứng thường từ 30 phút đến 48 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thường từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi.

Hợp chất (v) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước Q)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (w) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ R^{pro} của hợp chất (v).

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp như trong bước C, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (w) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước R)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (x) bằng cách cho phản ứng hợp chất (w) hoặc dẫn xuất phản ứng của nó với hợp chất (s).

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp như trong bước 1, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (x) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

(Bước S)

Bước này là phương pháp sản xuất hợp chất (2-c) bằng cách khử nhóm amit của hợp chất (x).

Phản ứng trong bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp như trong bước I, thêm vào đó là phương pháp đương lượng, hoặc kết hợp các phương pháp này với phương pháp thông thường.

Hợp chất (2-c) thu được bằng phương pháp này có thể được đưa vào bước tiếp theo có hoặc không tách hoặc tinh chế bằng phương pháp tách hoặc tinh chế được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (II) theo sáng chế trong một số trường hợp có thể có chất hỗn biến và/hoặc chất đồng phân quang học phụ thuộc vào loại chất thế. Tuy nhiên, sáng chế bao gồm hỗn hợp của các chất hỗn biến và đồng phân, và các chất được tách ra.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến tiền thuốc dược dụng của hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ "tiền thuốc dược dụng" có nghĩa là các hợp chất tạo ra hợp chất có công thức (I) bằng sự dung môi phân hoặc chuyển hóa thành CO_2H, NH_2, OH, và những chất khác dưới các điều kiện sinh lý học. Ví dụ về nhóm tạo ra tiền thuốc được tìm thấy, ví dụ, trong Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), "Iyakuhin no Kaihatsu" (Hirokawa Shoten, 1990) Tập.7., Bunshi Sekkei 163-198. Theo sáng chế, một số hợp chất thuộc phạm vi công thức (I) mà có nhóm tạo ra tiền thuốc có thể đảm nhiệm làm tiền thuốc của hợp chất tương ứng của công thức (I) mà có CO_2H, NH_2, OH, và những chất khác. Ví dụ, hợp chất thuộc phạm vi công thức (I) có nhóm alkoxycacbonyl có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất axit cacboxyl tương ứng.

Sáng chế cũng đề xuất muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) và tiền thuốc dược dụng của nó. Muối này bao gồm, ví dụ, các hydro halogenua như axit clohydric, axit flohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic và các axit tương tự; các axit vô cơ như axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit cacbonic, và các axit tương tự; các axit alkyl sulfonic bậc thấp như axit metansulfonic, axit etansulfonic và các axit tương tự; các axit arylsulfonic như

axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và các chất tương tự; các axit hữu cơ như axit focmic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit tartaric, axit citric, và các axit tương tự; và các muối axit bằng các axit amin bao gồm axit aspartic, axit glutamic và các axit tương tự. Hơn nữa, phụ thuộc vào loại chất thế, muối theo sáng chế có thể tạo thành muối bazơ. Ví dụ bao gồm các bazơ vô cơ bao gồm các kim loại như natri, kali, magie, canxi, nhôm, liti và các kim loại tương tự; các muối bazơ hữu cơ như metylamin, etylamin, etanolamin, guanidin, lysin, và các chất tương tự; và muối amoni như, và các chất tương tự.

Các muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp dựa trên những hiểu biết chung về kỹ thuật trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của nó theo sáng chế (từ đây về sau được thay bằng thuật ngữ chung là hợp chất của sáng chế) có hoạt tính ức chế RORγ tuyệt vời và có thể được sử dụng làm chất ức chế RORγ mà có thể được áp dụng về mặt lâm sàng trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh và triệu chứng liên quan đến RORγ. Trong số các bệnh liên quan đến RORγ, hợp chất của sáng chế là hữu dụng như tác nhân điều trị hoặc tác nhân phòng ngừa đối với, đặc biệt, các bệnh được chọn từ bệnh tự miễn và các bệnh viêm nhiễm (ví dụ, đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm cột sống dính khớp, ban đỏ hệ thống, vảy nến, viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột (ví dụ bệnh Crohn), và bệnh hen suyễn), bệnh chuyển hóa (đặc biệt là tiểu đường), và ung thư (đặc biệt là u hắc bào ác tính).

Ngoài ra, thuật ngữ "phòng ngừa" theo sáng chế có nghĩa là liệu pháp dùng dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế hoặc cho các cá nhân chưa phát bệnh hoặc triệu chứng dùng dược phẩm đó. Ngoài ra, thuật ngữ "điều trị" có nghĩa là liệu pháp dùng dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế hoặc cho các cá nhân đã phát bệnh hoặc triệu chứng dùng dược phẩm đó. Theo đó, liệu pháp dùng thuốc đối với các cá nhân đã phát bệnh hoặc triệu chứng nhằm mục đích ngăn ngừa bệnh phát triển hoặc tấn công là một khía cạnh của "điều trị".

Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng làm thuốc, hợp chất của sáng

chế có thể được trộn lẫn với chất mang dược dụng (chất pha loãng, chất liên kết, chất tan rã, chất tạo vị, chất cải thiện mùi, chất nhũ hóa, chất làm nhạt, chất hòa tan, và các chất tương tự) có thể được cho thêm vào dưới dạng dược phẩm hoặc công thức thuốc (đường miệng, tiêm và các hình thức tương tự) theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Dược phẩm có thể được đưa vào công thức theo phương pháp thứ tự.

Trong bản mô tả này, đường tiêm bao gồm tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm màng bụng, tiêm truyền, và điều trị cục bộ (da, mắt, phổi/phế quản, mũi, trực tràng) và các phương pháp tương tự. Dạng bào chế để uống bằng đường miệng bao gồm, ví dụ, viên nén, viên con nhộng, dạng hạt nhỏ, dạng bột, dạng dung dịch, dạng huyền phù, si rô, viên nang và các dạng tương tự.

Lượng hợp chất của sáng chế mà có thể kết hợp được với chất mang có thể thay đổi phụ thuộc vào mỗi cá nhân tiếp nhận điều trị và dạng liều dùng cụ thể. Về mặt này, liều dùng cụ thể cho từng bệnh nhân được xác định phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm độ tuổi, cân nặng, điều kiện sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tỷ lệ bài tiết và mức độ bệnh cụ thể trong quá trình điều trị.

Lượng liều dùng hợp chất của sáng chế được xác định phụ thuộc vào độ tuổi, cân nặng cơ thể, điều kiện sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ bệnh ở bệnh nhân được điều trị hoặc xem xét các yếu tố khác. Hợp chất của sáng chế có thể được dùng một hoặc nhiều lần hàng ngày cho người lớn với lượng từ 0,01 mg đến 1000 mg, mặc dù liều dùng là khác nhau phụ thuộc vào các điều kiện của bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, loại hợp chất, lộ trình dùng thuốc và các yếu tố tương tự.

Các từ viết tắt

Ac	axetyl
aq.	nước

Bn	benzyl
Boc	tert-butoxycacbonyl
BuOH	butanol
Bzl	benzyl
cat.	xúc tác
conc.	được cô đặc
DAST	N,N-dietylaminsulfurơ triflorua
DBU	1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	diclometan
DIAD	diisopropyl azodicacboxylat
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMA	N,N-dimetylaxetoamit
DMAP	4-(N,N-dimetylamin)pyridin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
DPPA	diphenylphosphoryl azit
Et_2O	dietylete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HATU	1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat
LDA	lithi diisopropylamit
MeOH	metanol
Ms	metansulfonyl (mesyl)
MTBE	metyl tert-butyl ete

NBS	N-Bromosucxinimit
NMO	N-metylmocpholin N-oxit
quant.	định lượng
sat.	bão hòa
SEM	nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl
TBAF	tetrabutylammonium florua
tert	cấp ba
TES	nhóm trietylsilyl
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMS	nhóm trimetylsilyl
TMSCN	trimetylsilyl xyanit
TsOH	axit toluensulfonic

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được làm rõ dựa trên các ví dụ cụ thể. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được chú thích khác, thuốc thử, vật liệu khởi đầu và dung môi được mua từ các nhà cung cấp (ví dụ, Aldrich, Wako Junyaku, Tokyo Kasei, Fluka, Sigma và các nhà cung cấp tương tự) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Cấu trúc của hợp chất mới được tách ra được xác nhận bằng và/hoặc phương pháp khối phổ sử dụng thiết bị tứ cực đơn được trang bị nguồn phun điện tử và các phương pháp phân tích thích hợp khác.

Đối với các hợp chất mà quang phổ (300 MHz, 400 MHz hoặc 500 MHz, MeOH-d_4, DMSO-d_6, CD_3CN hoặc $CDCl_3$) được đo, độ dịch chuyển hóa học

(δ: ppm) và hằng số ghép (J:Hz) được thể hiện. Ngoài ra, các từ viết tắt sau mang nghĩa tương ứng: s = mức đơn, d= mức đôi, t = mức ba, q = mức bốn, brs = mức đơn rộng, m = đa trùng.

Các hợp chất được tổng hợp theo các phương pháp sau của các ví dụ được phân tích thêm bằng phép phân tích sử dụng sắc ký lỏng ghép khối phổ hiệu năng cao (LC/MS). Đối với kết quả của phương pháp khối phổ, giá trị quan sát được [M+H]+, đó là, giá trị được quan sát thể hiện là giá trị của khối lượng phân tử của hợp chất (M) với proton (H+).

Điều kiện đo LCMS: (UPLC/MS)

Khối phổ kế LC: Wates Corporation AcquityUPLC™-SQD

Cột: Acquity UPLC™ BEH C18 1,7 µm 2,1 mm × 50 mm

UV: Phát hiện PDA (254 nm)

CAD: Phát hiện CORONA™ ULTRA

Nhiệt độ cột: 40 °C

Điện áp ES: 3,0 kV (mao dẫn)

Điện áp cone: 30 V

Điều kiện Gradien:

Dung môi: A: H_2O/MeCN = 95/5

0,05% TFA

B: H_2O/MeCN = 5/95

0,05% TFA

Lưu lượng: 0,6 mL/phút

Gradien: 0,01 đến 0,20 phút, dung môi B: 2%, dung môi A: 98%

0,20 đến 3,0 phút, dung môi B: 2% to 100%, dung môi A: 98% đến 0%

3,0 đến 4,2 phút, dung môi B: 100%, dung môi A: 0%

4,2 đến 4,21 phút, dung môi B: 100% đến 2%, dung môi A: 0% đến 98%

4,21 đến 5,2 phút, dung môi B: 2%, dung môi A: 98%

5,2 đến 5,5 phút, dung môi B: 2%, dung môi A: 98%, lưu lượng: 0,2 mL/phút

Điều kiện đo LCMS (LC/MS phương pháp A):

Khối phổ kế LC: Agilent Technologies Corporation 1260 INFINITY™ HPLC-6130MSD

Cột: Phenomenex Gemini™ C18 A110 3 µm 4,6 mm × 30 mm

UV: phát hiện PDA (254 nm)

Nhiệt độ cột: 40 °C

Điện áp mao quản: 3,5 kV

Điện áp Fragmentor: 70 V

Điều kiện Gradien:

Dung môi: A: H_2O/MeCN = 95/5

0,05% TFA

B: H_2O/MeCN = 5/95

0,05% TFA

Lưu lượng: 1,0 mL/phút

Gradien: 0,01 đến 0,30 phút, dung môi B: 2% đến 10%, dung môi A: 98% đến 90%

0,30 đến 1,5 phút, dung môi B: 10% đến 100%, dung môi A: 90% đến 0%

1,5 đến 3,5 phút, dung môi B: 100%, dung môi A: 0%

3,5 đến 3,51 phút, dung môi B: 100% đến 2%, dung môi A: 0% đến 98%

3,51 đến 4,5 phút, dung môi B: 2%, dung môi A: 98%

Điều kiện đo LCMS (LC/MS phương pháp B):

Khối phổ kế LC: Shimadzu Corporation LCMS-2010 EV

Cột: Shim-pack™ XR-ODII 2,0 mm × 75 mm

UV: Phát hiện PDA (254 nm)

Lưu lượng: 0,4 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40 °C

Điện áp phát hiện: 1,20 kV

Điều kiện Gradien:

Dung môi: A: H_2O/MeCN = 90/5

0,1% HCO_2H

B: H_2O/MeCN = 10/95

0,1% HCO_2H

Lưu lượng: 0,4 mL/phút

Gradien: 0,01 đến 0,50 phút, dung môi B: 10%, dung môi A: 90%

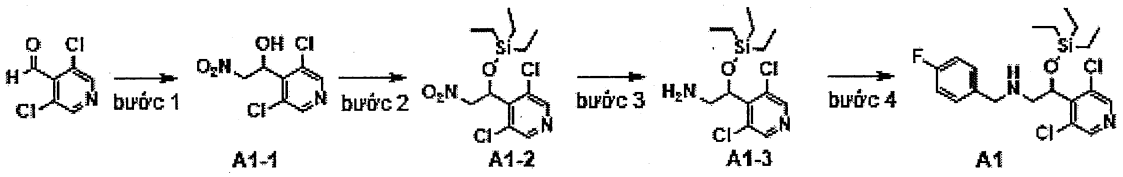
0,50 đến 2,0 phút, dung môi B: 10% đến 95%, dung môi A: 90% đến 5%

2,0 đến 3,8 phút, dung môi B: 95%, dung môi A: 5%

3,8 đến 4,0 phút, dung môi B: 95% đến 10%, dung môi A: 5% đến 90%

4,0 đến 5,0 phút, dung môi B: 10%, dung môi A: 90%

[Ví dụ tham khảo A1]



Bước 1: 1-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-nitroetanol (A1-1)

Dung dịch 3,5-diclo-4-pyridincacboxyaldehyt (2,3 g, 13,3 mmol) trong MeOH (25 mL) được cho thêm nitrometan (2,2 mL, 39,9 mmol) và natri

metoxit (861 mg, 15,9 mmol). Sau khi thêm vào, hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng cách thêm 2 M HCl ngậm nước (7 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối hai lần và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi dung môi được loại bỏ, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất A1-1 (2,8 g, 90%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 3,5-diclo-4-(2-nitro-1-((trietylsilyl)oxy)etyl)pyridin (A1-2)

Hợp chất A1-1 (2,8 g, 11,9 mmol) trong DMF (15 mL) được cho thêm imidazol (973 mg, 14,3 mmol) và trietylclosilan (2,2 mL, 13,1 mmol). Sau khi cho thêm, hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối hai lần và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi dung môi được loại bỏ, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất A1-2 (4,1 g, 98%) là dầu không màu.

Bước 3: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A1-3)

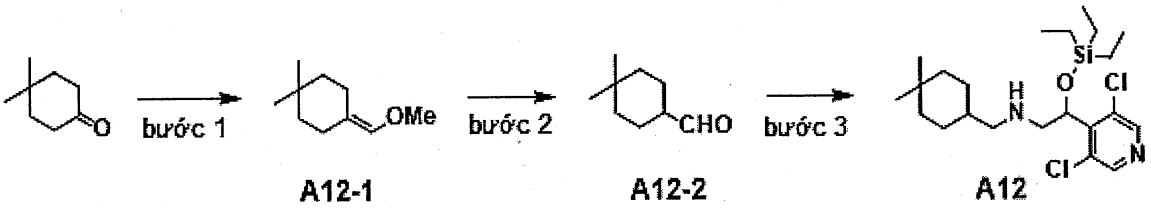
Hợp chất A1-2 (4,1 g, 11,6 mmol) và niken Raney 2800 (690 mg, trong nước) trong MeOH (50 mL) được hydro hóa trong môi trường khí H_2 (1 atm) ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và được rửa bằng EtOAc. Sau khi dung môi được loại bỏ, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất A1-3 (1,9 g, 50%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(4-flobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A1)

Dung dịch của hợp chất A1-3 (2,8 g, 11,9 mmol) trong toluen (6 mL) và MeOH (6 mL) được cho thêm 4-flobenzaldehyt (360 µL, 3,4 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 °C, và $NaBH_4$ được thêm một cách từ từ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước muối hai lần và Na_2SO_4 khan. Sau khi dung môi bị loại bỏ, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất A1 (1,2 g, 88%) là dầu không màu.

[Ví dụ tham khảo A12]



A12-1 A12-2 A12

Bước 1: 4-(metoxymetylen)-1,1-dimetylxyclohexan (A12-1)

n-BuLi (2,6 M trong hexan, 2,3 mL, 5,94 mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch (metoxymetyl)triphenylphosphonium clorua (2,04 g, 5,94 mmol) được khuấy trong THF (20 mL) ở -78 °C và được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ và sau đó được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78 °C, dung dịch 4,4-dimetylxyclohexanon (500 mg, 3,96 mmol) trong THF (5 mL) được cho thêm từ từ ở -78 °C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được hóa hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A12-1 (512,2 mg, thô) là dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

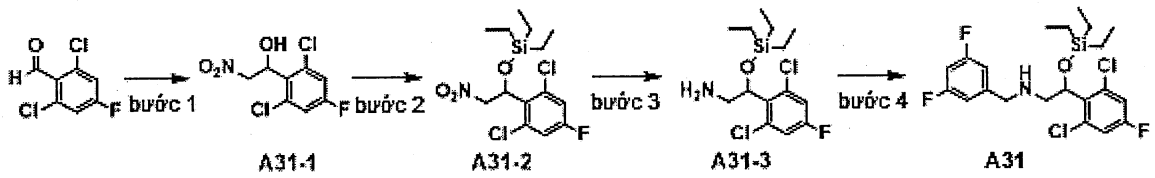
Bước 2: 4,4-dimetylxyclohexancacbaldehyt (A12-2)

TFA (2mL) được thêm vào dung dịch của hợp chất A12-1 (512,2 mg, thô) trong DCM (1 mL) đã được khuấy ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1,5 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được hóa hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A12-2 thô là dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A12)

A12-2 (52 mg) thô và amin A1-3 (100 mg, 311,2 mmol) được cho thêm vào dung dịch MeOH (1 mL) và toluen (1 mL) và được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. MeOH (2 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và $NaBH_4$ (100 mg) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (Merck KGaA, PLC Silicagel 60 F_{254}, 1 mm, 20 x 20 cm với vùng cô đặc 20 x 4 cm, 20% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A12 (58,6 mg, 42%) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,42 (s, 2H), 5,49 (dd, J = 8,8, J = 4,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 12,5, J = 8,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 12,5, J = 4,4 Hz, 1H), 2,54-2,47 (m, 2H), 1,54-1,04 (m, 9H), 0,90-0,86 (m, 15H), 0,62-0,49 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A31]



Bước 1: 1-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-nitroetanol (A31-1)

Hỗn hợp của 2,6-diclo-4-flobenzaldehyt (10,0 g, 51,8 mmol), nitrometan (2 mL) và K_2CO_3 (3,57 g, 25,9 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối (20mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A31-1 (26,0 g, thô) là chất gôm màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: (1-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (A31-2)

Dung dịch của hợp chất A31-1 (26,0 g, 102,3 mmol) trong DMF (100 mL) đã được khuấy được cho thêm imidazol (20,9 g, 307,0 mmol) và TES-Cl (25,7 mL, 153,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 0-10% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A31-2 (32,8 g, 74%) là chất gôm không màu. ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 7,12 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 9,2, J = 3,2 Hz, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 12,2, J = 3,6 Hz, 1H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,55-0,50 (m, 6H).

Bước 3: 2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A31-3)

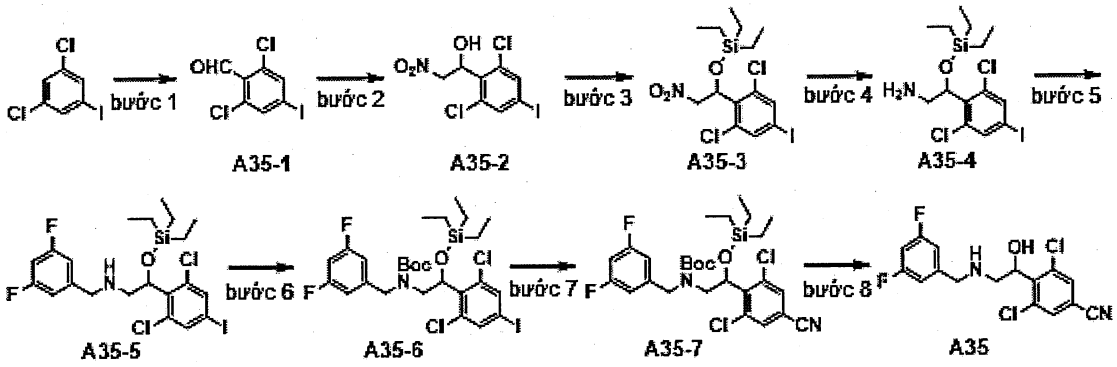
Dung dịch của hợp chất A31-2 (15,0 g, 40,7 mmol) trong EtOH/nước (60 mL, 4:1) đã được khuấy được cho thêm bột sắt (22,7 g, 407,6 mmol) và NH_4Cl rắn (21,8 g, 407,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe lit, được rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL) và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được lơ lửng trong nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 5% MeOH/DCM làm dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A31-3 (13,0 g, 94%) là dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 8,4, J = 5,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,2, J = 8,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 13,2, J = 5,0 Hz, 1H), 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,57-0,52 (m, 6H).

Bước 4: 2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A31)

Dung dịch của hợp chất A31-3 (30,0 g, 88,7 mmol) trong MeOH (200 mL) đã được khuấy được cho thêm 3,5-diflobenzaldehyt (12,6 g, 88,7 mmol) và

hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Khi kết thúc sự tạo thành imin (được giám sát bằng TLC), $NaBH_4$ rắn (4,9 g, 133,1 mmol) được cho thêm từng phần ở 0 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 75 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A31 (30,0 g, 70%) là chất gôm không màu.

[Ví dụ tham khảo A35]



Bước 1: 2,6-diclo-4-iodobenzaldehyt (A35-1)

Dung dịch 1,3-diclo-5-iodobenzen (4,0 g, 14,6 mmol) trong THF (30 mL) đã được khuấy được thêm nhỏ giọt LDA (2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen, 9,6 mL, 16,9 mmol) ở -78 °C và được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Dung dịch DMF (1,7 mL, 22,0 mmol) trong THF (5 mL) được cho thêm từ từ ở -78 °C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải) để tạo thành hợp chất A35-1 (1,4 g, 32%) là dầu không màu.

Bước 2: 1-(2,6-diclo-4-iodophenyl)-2-nitroetanol (A35-2)

Hợp chất A35-2 (1,84 g, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản

ứng của hợp chất A35-1 (1,4 g, 4,8 mmol) và K_2CO_3 (0,23 g, 2,0 mmol) trong CH_3NO_2 (10 mL) sử dụng quy trình giống như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 1.

Bước 3: (1-(2,6-diclo-4-iodophenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (A35-3)

Hợp chất A35-3 (2,4 g, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A35-2 (1,84 g, 5,08 mmol), TES-Cl (1,02 mL, 6,12 mmol) và imidazol (1,03 g, 15,2 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình giống như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 4: 2-(2,6-diclo-4-iodophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A35-4)

Hợp chất A35-4 (2,2 g, thô) thu được là dầu màu nâu từ phản ứng của hợp chất A35-3 (2,4 g, 5,0 mmol), Fe (2,83 g, 50,0 mmol) và NH_4Cl (2,68 g, 50,0 mmol) trong EtOH/nước (4:1, 20 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 3.

Bước 5: 2-(2,6-diclo-4-iodophenyl)-N-((3,5-diflophenyl)((trietylsilyl)oxy)metyl)etanamin (A35-5)

Hợp chất A35-5 (1,87 g, 67%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A35-4 (2,2 g, 5,0 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,55 mL, 5,0 mmol) và $NaBH_4$ (0,38 g, 10,0 mmol) trong MeOH (15 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ A31, bước 4.

Bước 6: tert-butyl (2-(2,6-diclo-4-iodophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamat (A35-6)

Dung dịch của hợp chất A35-5 (1,87 g, 3,26 mmol) được khuấy trong DCM/nước (4:1, 20 mL) được cho thêm $NaHCO_3$ (0,55 g, 6,5 mmol) và $(Boc)_2O$ (1,07 g, 4,9 mmol) trong DCM (8 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A35-6 (2,47 g, thô) là chất gôm không màu.

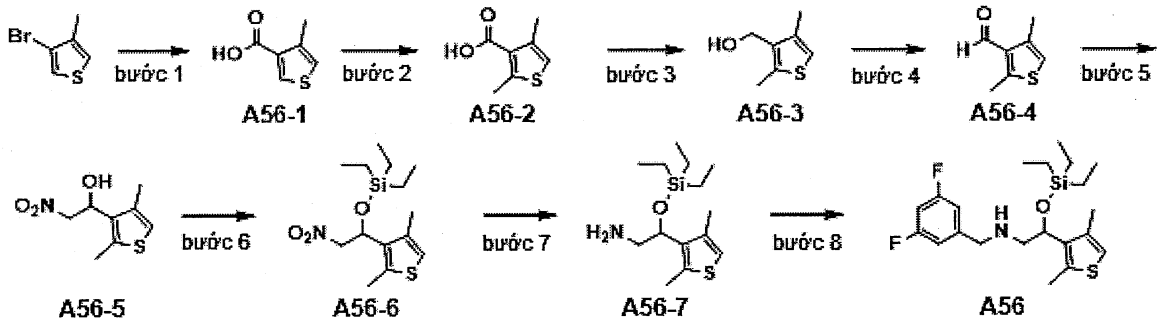
Bước 7: tert-butyl (2-(2,6-diclo-4-xyanophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamat (A35-7)

Dung dịch của hợp chất A35-6 (2,0 g, 2,9 mmol) trong DMA (10 mL) trong bình kín được cho thêm $Zn(CN)_2$ (0,7 g, 5,9 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ và được khuấy trong 2 giờ ở 80 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để tạo thành hợp chất A35-7 (1,1 g, 61%) là dầu không màu.

Bước 8: 3,5-diclo-4-(2-((3,5-diflobenzyl)amin)-1-hydroxyetyl)benzonitril (A35)

Dung dịch của hợp chất A35-7 (0,2 g, 0,3 mmol) được khuấy trong EtOH (10 mL) được cho thêm 4 M HCl (5 mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 80 °C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 10% đến pH 9 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan làm dung môi rửa giải) để tạo thành hợp chất A35 (0,12 g, 99%) là dầu không màu.

[Ví dụ tham khảo A56]



Bước 1: axit 4-metylthiophen-3-cacboxylic (A56-1)

Dung dịch 3-bromo-4-metylthiophen (2,7 g, 15,6 mmol) trong THF (35 mL) đã được khuấy được thêm nhỏ giọt n-BuLi (1,6 M trong hexan, 14,6 mL,

23,3 mmol) ở -78 °C trong 15 phút và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 30 phút. CO_2 (dạng khí) được cho đi qua hỗn hợp phản ứng trong 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0 °C, được làm mát bằng 1 M NaOH ngậm nước (60 mL) và được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp nước được axit hóa đến pH ~ 5 và được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 8% MeOH/DCM là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-1 (1,5 g, 70%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: axit 2,4-dimetylthiophen-3-cacboxylic (A56-2)

Dung dịch của hợp chất A56-1 (390 mg, 2,7 mmol) được khuấy trong THF (4 mL) được cho nhỏ giọt n-BuLi (1,6 M trong hexan, 3,8 mL, 6,0 mmol) ở -78 °C trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 5 phút. Dung dịch iodometan (0,4 mL, 6,8 mmol) trong THF (1 mL) được cho thêm nhỏ giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 30 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2x25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 2% MeOH/DCM làm dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-2 (246 mg, 57%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: (2,4-dimetylthiophen-3-yl)metanol (A56-3)

Dung dịch của hợp chất A56-2 (246 mg, 1,5 mmol) được khuấy trong THF (3 mL) được cho thêm nhỏ giọt $BH_3 \cdot THF$ (1 M trong THF, 5,5 mL, 5,5 mmol) ở 0 °C trong 15 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2x30 mL). Lớp hữu

cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2x10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 25% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-3 (201 mg, 90%) là chất gôm không màu.

Bước 4: 2,4-dimetylthiophen-3-cacbaldehyt (A56-4)

Dung dịch của hợp chất A56-3 (740 mg, 5,2 mmol) được khuấy trong DCM (18 mL) được cho thêm Dess-Martin periodinan (4,6 g, 10,9 mmol) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, và được chiết bằng EtOAc (2x50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2x20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-4 (275 mg, 38%) là chất rắn màu vàng.

Bước 5: 1-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-nitroetanol (A56-5)

Hỗn hợp của hợp chất A56-4 (133 mg, 0,95 mmol), nitrometan (2 mL) và K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước, và được chiết bằng EtOAc (3x20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (2x100 mL) và nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 40% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-5 (80 mg, 42%) là chất gôm màu vàng.

Bước 6: (1-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (A56-6)

Dung dịch của hợp chất A56-5 (235 mg, 1,17 mmol) được khuấy trong DMF (4 mL) được cho thêm imidazol (238 mg, 3,5 mmol) và TES-Cl (0,23 mL, 1,4 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Vào lúc hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2x30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 5% EtOAc/hexan là dung môi

rửa giải) để mang lại hợp chất A56-6 (240 mg, 65%) là chất gôm không màu.

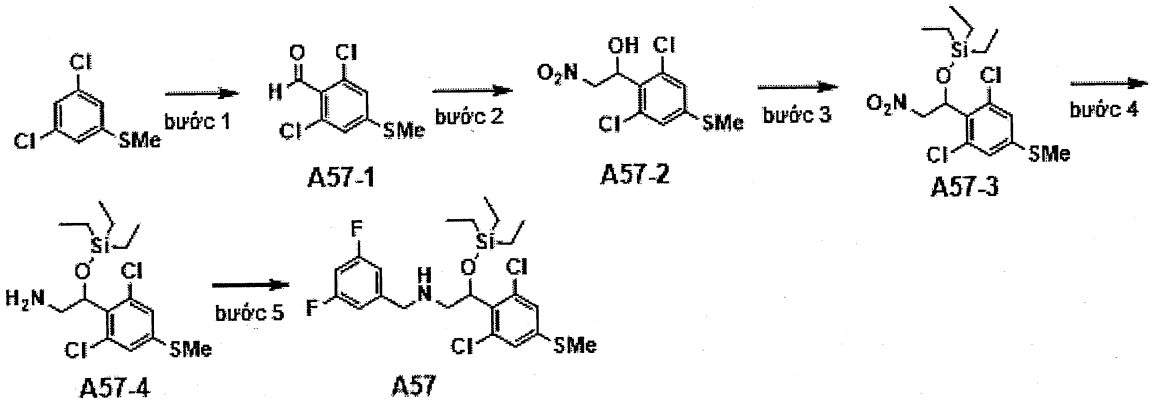
Bước 7: 2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A56-7)

Dung dịch của hợp chất A56-6 (240 mg, 0,76 mmol) được khuấy trong EtOH/nước (10 mL, 4:1) được cho thêm bột Fe (425 mg, 7,6 mmol) và NH_4Cl dạng rắn (407 mg, 7,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 45 phút. Vào lúc hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xe-lit và được rửa bằng MeOH (3x15 mL). Dung môi bị loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được treo lơ lửng trong EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 5% MeOH/DCM là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56-7 (192 mg, 88%) là chất gôm màu vàng.

Bước 8: N-(3,5-diflobenzyl)-2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A56)

Dung dịch của hợp chất A56-7 (192 mg, 0,67 mmol) trong MeOH (5 mL) đã được khuấy được cho thêm 3,5-diflorbenzaldehyt (95 mg, 0,67 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Vào lúc hoàn thành quá trình tạo imin (được giám sát bằng TLC), $NaBH_4$ dạng rắn (51 mg, 1,3 mmol) được cho thêm từng phần ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A56 (200 mg, 72%) là chất gôm không màu. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6,90-6,77 (m, 3H), 6,71-6-60 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 7,8, 4,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,87 (dd, J = 12,0, 7,8 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 0,6, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,65 (brs, 1H), 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,62-0,50 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A57]



Bước 1: 2,6-diclo-4-(metylthio)benzaldehyt (A57-1)

Dung dịch (3,5-diclophenyl)(metyl)sulfan (1,0 g, 5,1 mmol) trong THF (15 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt n-BuLi (1,6 M trong THF, 4,8 mL, 7,7 mmol) ở -78°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch DMF (0,6 mL, 7,7 mmol) trong THF (3 mL) được cho thêm từ từ ở -78 °C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để tạo thành hợp chất A57-1 (1,4 g, 99%) là dầu không màu.

Bước 2: 1-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-nitroetanol (A57-2)

Hợp chất A57-2 (0,71 g, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A57-1 (0,5 g, 2,44 mmol) và K_2CO_3 (0,13 g, 0,92 mmol) trong CH_3NO_2 (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 1.

Bước 3: (1-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (A57-3)

Hợp chất A57-3 (1,0 g, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A57-2 (0,71 g, 2,5 mmol), TES-Cl (0,5 mL, 3,02 mmol) và imidazol (0,51 g, 7,55 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 4: 2-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A57-

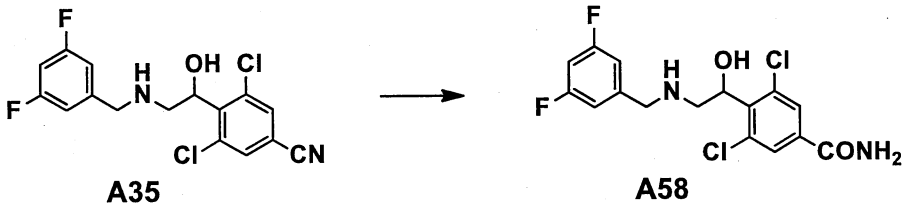
4)

Hợp chất A57-4 (0,98 g, thô) thu được là dầu màu nâu từ phản ứng của hợp chất A57-3 (1,0 g, 2,53 mmol), Fe (1,42 g, 25,3 mmol) và NH_4Cl (1,34 g, 25,3 mmol) trong EtOH/nước (4:1, 20 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 3.

Bước 5: 2-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A57)

Hợp chất A57 (0,73 g, 55%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A57-4 (0,98 g, 2,69 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,29 mL, 2,69 mmol) và $NaBH_4$ (0,2 g, 5,36 mmol) trong MeOH (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,10 (s, 2H), 6,87-6,61 (m, 3H), 5,53 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,23 (dd, J = 12,1, 8,6 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 0,90-0,85 (m, 9H), 0,58-0,50 (m, 6H).

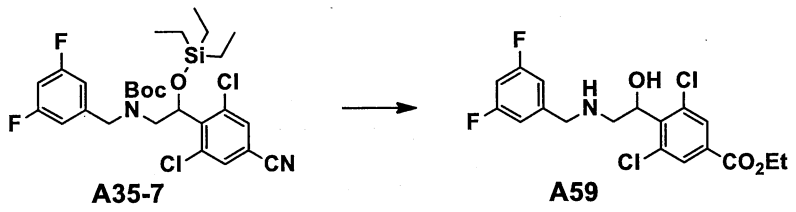
[Ví dụ tham khảo A58]



3,5-Diclo-4-(2-((3,5-diflobenzyl)amin)-1-hydroxyetyl)benzamit (A58)

Dung dịch của hợp chất A35 (0,12 g, 0,29 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt LiOH (4 M dung dịch nước, 0,44 mL, 1,76 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong khi vẫn được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1 M, 6 mL) và được chiết bằng EtOAc (3×10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (10 mL), nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A58 (60 mg, 47%) là chất rắn màu vàng. LCMS (APCI): 391 $(M+H)^+$.

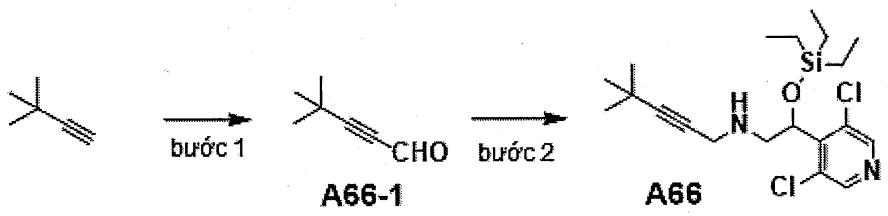
[Ví dụ tham khảo A59]



Etyl 3,5-diclo-4-(2-((3,5-diflobenzyl)amin)-1-hydroxyetyl)benzoat (A59)

Dung dịch của hợp chất A35-7 (0,2 g, 0,3 mmol) trong EtOH (5 mL) đã được khuấy được cho thêm HCl cô đặc (5 mL) và hỗn hợp được khuấy hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 10% đến pH 9 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để tạo thành hợp chất A59 (0,1 g, 92%) là chất rắn màu trắng.

[Ví dụ tham khảo A66]



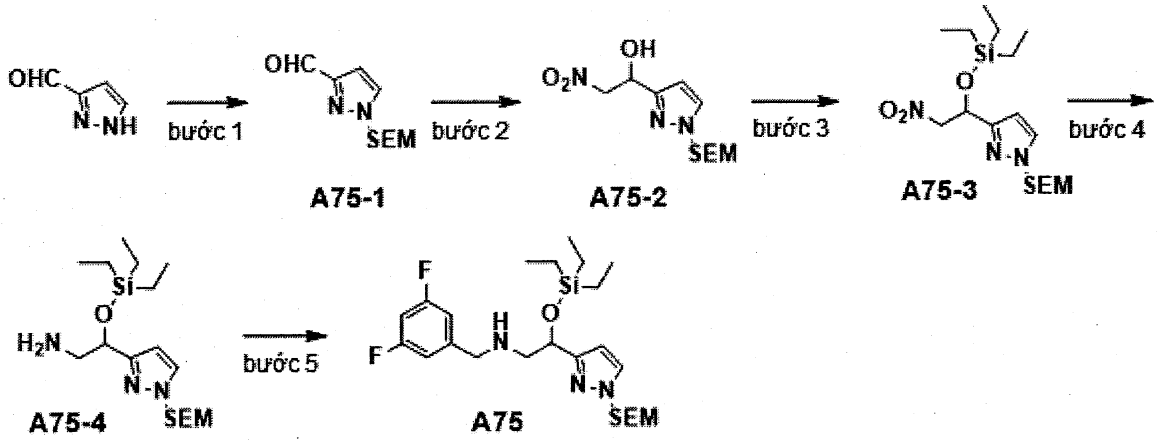
Bước 1: 4,4-dimetylpent-2-ynal (A66-1)

Dung dịch 3,3-dimetylbutan-1-yl (2,45 mL, 20 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt n-BuLi (2,6 M trong hexan, 8,46 mL, 22 mmol) ở -78°C và được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Dung dịch DMF (3,85 mL, 50,0 mmol) được cho thêm từ từ ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl bão hòa (100 mL) và được chiết bằng hexan (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng nước (3 x 200 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A66-1. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-4,4-dimetylpent-2-yn-1-amin (A66)

Hợp chất A66 (76,1 mg, 36,6%) thu được là dầu màu vàng nhạt từ phản ứng của hợp chất A1-3 (160 mg, 0,5 mmol), hợp chất A66-1 (80 mg, 0,726 mmol), $NaBH_4$ (120 mg) và $MgSO_4$ (100mg) trong MeOH (6 mL) và DCM (3mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,43 (s, 2H), 5,49 (dd, J = 8,5, J = 5,1 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 12,0, J = 8,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 12,0, J = 5,1 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,61-0,50 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A75]



Bước 1: 1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-cacbaldehyt (A75-1)

Huyền phù của NaH (274 mg, 11,4 mmol) trong DMF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt dung dịch 1H-pyrazol-3-cacbaldehyt (1,0 g, 10,4 mmol) trong DMF (10 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và SEM-Cl (1,90 g, 11,4 mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A75-1 (350 mg, 29%) là chất gôm không màu.

Bước 2: 2-nitro-1-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etanol

(A75-2)

Hợp chất A75-2 (428 mg, 64%) thu được dưới dạng chất gôm màu vàng từ phản ứng của hợp chất A75-1 (350 mg, 1,54 mmol), CH_3NO_2 (1 mL) và K_2CO_3 (85 mg, 0,616 mol) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 3: 3-(2-nitro-1-((trietylsilyl)oxy)etyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (A75-3)

Hợp chất A75-3 (604 mg, thô) thu được dưới dạng chất gôm màu vàng từ phản ứng của hợp chất A75-2 (428 mg, 1,49 mmol), TES-Cl (0,280 mL, 1,78 mmol) và imidazol (303 mg, 4,47 mmol) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 3.

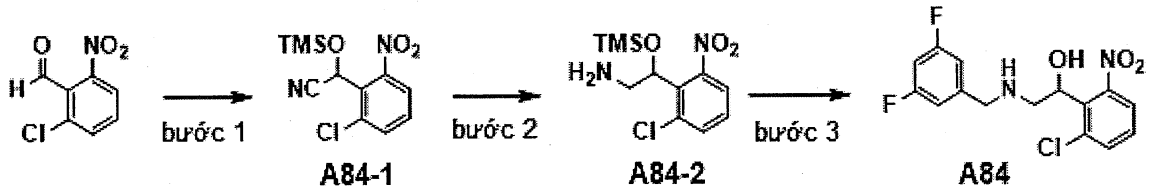
Bước 4: 2-((trietylsilyl)oxy)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etanamin (A75-4)

Hợp chất A75-4 (600 mg, thô) thu được dưới dạng chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A75-3 (604 mg, 1,51 mmol), Fe bột (843 mg, 15,1 mmol) và NH_4Cl (806 mg, 15,1 mmol) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 3.

Bước 5: N-(3,5-diflobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etanamin (A75)

Hợp chất A75 (40 mg, 5%, qua 3 bước) thu được dưới dạng chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A75-4 (600 mg, 1,61 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (206 mg, 1,45 mmol) và $NaBH_4$ (119 mg, 3,22 mmol) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, buóc 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,59 (s, 0,7H), 7,48 (s, 0,3H), 6,39 (s, 1H), 5,38-5,71 (m, 2H), 4,91-5,08 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 2,95-3,04 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 9H), 0,59-0,62 (m, 6H); LCMS (APCI): 499 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A84]



Bước 1: 2-(2-clo-6-nitrophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (A84-1)

Dung dịch 2-cloro-6-nitrobenzaldehyt (1,0 g, 5,4 mmol) trong DCM (15 mL) được cho thêm TMSCN (1,0 mL, 8,1 mmol) và NMO (0,19 g, 1,6 mmol) ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A84-1 (1,0 g, 67%) là dầu có màu nâu.

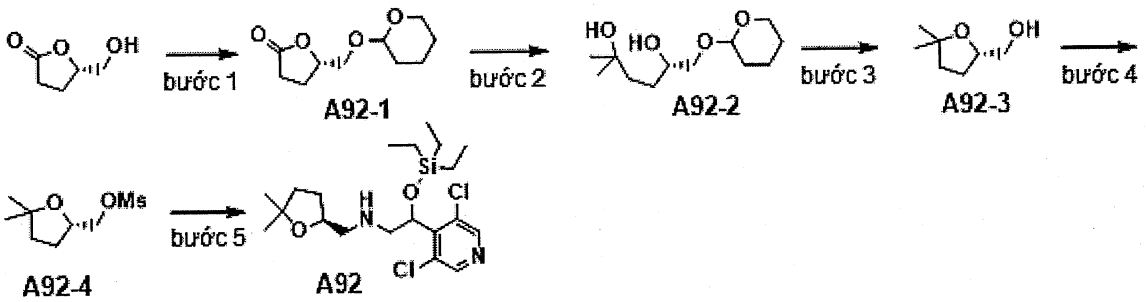
Bước 2: 2-(2-cloro-6-nitrophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etanamin

Dung dịch của hợp chất A84-1 (0,85 g, 3,0 mmol) trong THF (15 mL) đã được khuấy được cho thêm $BH_3 \cdot THF$ (1,0 M trong THF, 17,9 mL, 17,88 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng MeOH và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A84-2 (0,65 g, 75%) là chất gôm màu nâu.

Bước 3: 1-(2-cloro-6-nitrophenyl)-2-((3,5-diflobenzyl)amin)etanol (A84)

Hợp chất A84 (0,57 g, 74%) thu được là chất lỏng màu vàng từ phản ứng của hợp chất A84-2 (0,65 g, 2,24 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,24 mL, 2,24 mmol) và $NaBH_4$ (0,17 g, 4,49 mmol) trong MeOH (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A56, bước 8. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,52-7,29 (m, 3H), 6,89-6,66 (m, 3H), 5,22 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H); LCMS (APCI): 343 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A92]



Bước 1: (5S)-5-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)dihydrofuran-2(3H)-one (A92-1)

Dung dịch (S)-5-(hydroxymetyl)dihydrofuran-2(3H)-one (4,0 g, 34,45 mmol) trong DCM (20 mL) đã được khuấy được cho thêm 3,4-dihydro-2H-pyran (3,95 mL, 41,34 mmol) theo sau là pyridinium p-toluensulfonat (0,86 g, 3,44 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20 mL), được làm mát bằng nước (40 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 50% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A92-1 (5,85 mg, 85%) là chất gôm không màu.

Bước 2: (2S)-5-metyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexan-2,5-diol (A92-2)

Dung dịch của hợp chất A92-1 (5,85 g, 29,1 mmol) trong THF (50 mL) đã được khuấy được cho thêm metyl magie bromua (3,0 M trong Et_2O, 22,4 mL, 67,2 mmol) nhỏ giọt ở 0°C trong 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 90% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A92-2 (6,09 g, 90%) là chất gôm không màu.

Bước 3: (S)-(5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metanol (A92-3)

Dung dịch của hợp chất A92-2 (1,03 g, 4,43 mmol) trong MeOH (8 mL) đã được khuấy được cho thêm axit p-toluensulfonic monohydrat (421 mg, 2,2 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được làm mát bằng nước (15 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 35% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A92-3 (330 mg, 57%) là chất gôm không màu.

Bước 4: (S)-(5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metyl metansulfonat (A92-4)

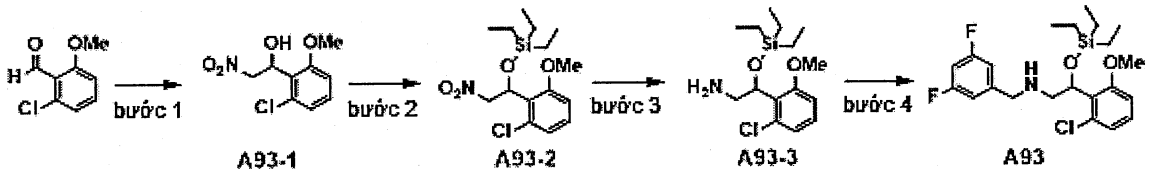
Dung dịch của hợp chất A92-3 (300 mg, 2,30 mmol) trong DCM (6 mL) được cho thêm Et_3N (0,64 mL, 4,6 mmol) theo sau là metansulfonyl clorua (0,21 mL, 2,76 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp được cho ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (10 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 35% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A92-4 (310 mg, 64%) là chất gôm không màu.

Bước 5: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(((S)-5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A92)

Hỗn hợp của hợp chất A92-4 (140 mg, 0,67 mmol), hợp chất A1-3 (216 mg, 0,67 mmol), Na_2CO_3 (710 mg, 6,7 mmol) và isopropanol (4 mL) được cho vào trong lọ thủy tinh chịu được vi sóng. Lọ thủy tinh được đóng nắp và hỗn hợp được cho chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được làm mát bằng nước (15 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm.

Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 2% MeOH/DCM là dugn môi rửa giải) để mang lại hợp chất A92 (40 mg, 14%) là chất gôm không màu.

[Ví dụ tham khảo A93]



Bước 1: 1-(2-cloro-6-metoxyphenyl)-2-nitroetanol (A93-1)

Hợp chất A93-1 (1,35 g, thô) thu được là dầu không màu từ phản ứng của 2-cloro-6-metoxybenzaldehyt (1,0 g, 5,88 mmol) và K_2CO_3 (0,3 g, 2,2 mmol) trong CH_3NO_2 (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 1.

Bước 2: (1-(2-cloro-6-metoxyphenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (A93-2)

Hợp chất A93-2 (2,14 g, thô) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất A93-1 (1,35 g, 5,84 mmol), TES-Cl (1,17 mL, 7,01 mmol) và imidazol (1,19 g, 17,53 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 3: 2-(2-cloro-6-metoxyphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A93-3)

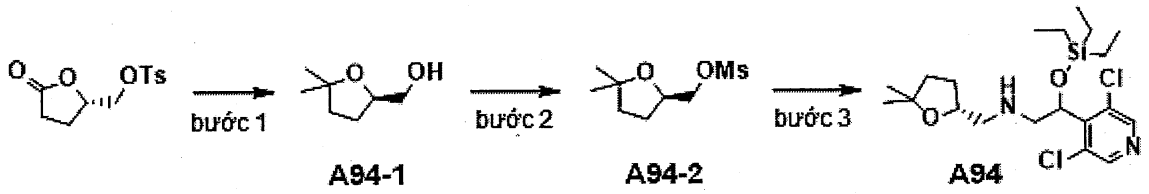
Hợp chất A93-3 (1,6 g, 84%) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất A93-2 (2,14 g, 6,2 mmol), Fe (3,48 g, 62,0 mmol) và NH_4Cl (3,3 g, 62,0 mmol) trong EtOH/nước (4:1, 20 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 3.

Bước 4: 2-(2-cloro-6-metoxyphenyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A93)

Hợp chất A93 (1,2 g, 54%) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất A93-3 (1,6 g, 5,16 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,56 mL, 5,16 mmol) và $NaBH_4$ (0,39 g, 10,2 mmol) trong MeOH (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-6,60 (m, 5H), 5,58 (dd, J =

8,6, 4,7 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 5H), 3,28 (dd, J = 12,0, 8,7 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 0,87-0,82 (m, 9H), 0,60-0,46 (m, 6H); LCMS (APCI): 442 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A94]



A94-1 A94-2 A94

Bước 1: (S)-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (A94-1)

Dung dịch (S)-5-(hydroxymetyl)dihydrofuran-2(3H)-one (2,0 g, 17,2 mmol) trong DCM (20 mL) đã được khuấy được cho thêm Et_3N (4,8 mL, 34,44 mmol) theo sau là p-toluensulfonyl clorua (3,61 g, 18,94 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 50% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A94-1 (4,06 g, 87%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: (R)-(5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metanol (A94-2)

Hợp chất A94-1 (1,63 g, 6,03 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt MeLi (3,0 M trong dietoxymetan, 4,4 mL, 13,26 mmol) ở -78°C trong 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NaCl ngậm nước bão hòa, được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 35% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A94-2 (220 mg, 28%) là chất gôm không màu.

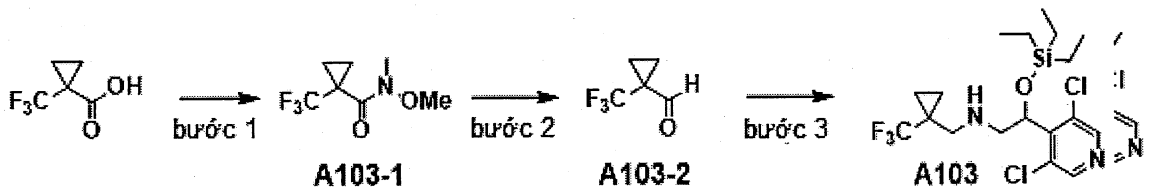
Bước 3: (R)-(5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metyl metansulfonat (A94-3)

Hợp chất A94-3 (351 mg, 61%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A94-2 (360 mg, 2,76 mmol), Et_3N (0,77 mL, 5,52 mmol) và metansulfonyl clorua (0,25 mL, 3,31 mmol) trong DCM (5,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A92, bước 4.

Bước 4: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(((R)-5,5-dimetyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A94)

Hợp chất A94 (32 mg, 8%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A94-3 (200 mg, 0,96 mmol), hợp chất A1-3 (247 mg, 0,77 mmol) và Na_2CO_3 (508 mg, 4,8 mmol) trong isopropanol (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A92, bước 5.

[Ví dụ tham khảo A103]



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-1-(triflometyl)xyclopropancacboxamit (A103-1)

Hỗn hợp của axit 1-(triflometyl)xyclopropancacboxylic (150 mg, 0,974 mmol), 1-hydroxybenzotrizol monohydrat (224 mg, 1,46 mmol), 1-(3-dimetylaminpropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua (280 mg, 1,46 mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (142 mg, 1,46 mmol) trong DMF (5 mL) được cho thêm DIPEA (0,50 mL, 2,92 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A103-1 (164 mg, 85%) là dầu có màu vàng nhạt.

Bước 2: 1-(triflometyl)xyclopropancacbaldehyt (A103-2)

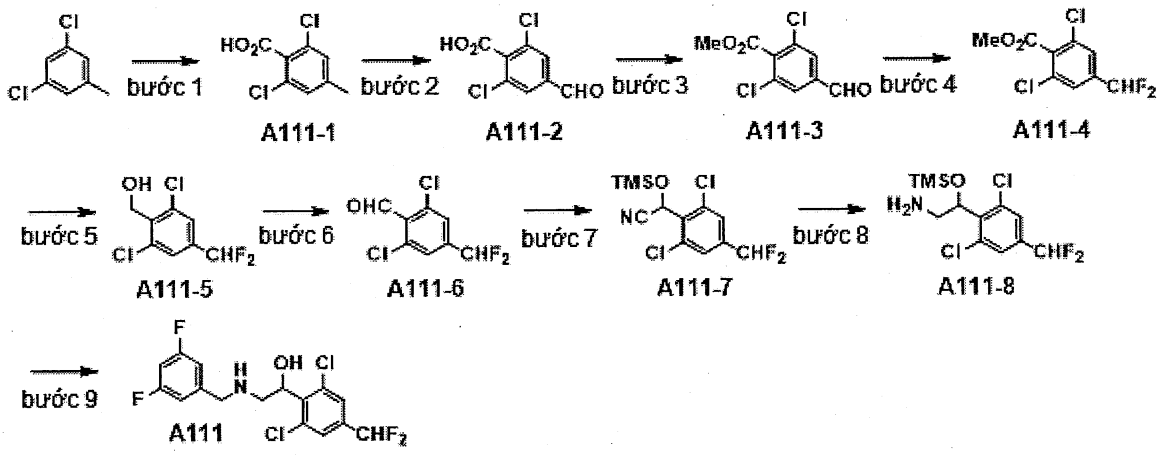
Dung dịch của hợp chất A103-1 (164 mg, 0,832 mmol) trong DCM (2 mL) đã được khuấy được cho thêm diisobutylaluminum hydrua (1 M trong

hexan, 1,0 mL, 1,0 mmol) ở -78°C dưới môi trường khí nitơ. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp được để ấm đến 0°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $KHSO_4$ ngậm nước bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 4 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)-N-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)etanamin (A103)

Hợp chất A1-3 (0,20 g, 0,622 mmol) bị hòa tan trong dung dịch DCM chứa hợp chất A103-2. $MgSO_4$ (0,2 g) được cho thêm vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. MeOH (10 mL) và $NaBH_4$ (0,2 g) được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng EtOAc 20% trong heptan để mang lại hợp chất A103 (87 mg, 32%) là dầu không màu. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,43 (2H, s), 5,45 (1H, dd, J = 8,5, 4,6 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 12,2, 8,8 Hz), 2,86 (2H, dd, J = 24,4, 13,2 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 12,2, 4,4 Hz), 0,97-0,86 (13H, m), 0,56-0,52 (6H, m).

[Ví dụ tham khảo A111]



Bước 1: axit 2,6-diclo-4-metylbenzoic (A111-1)

Dung dịch của 1,3-diclo-5-metylbenzen (2,0 g, 12,4 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt n-BuLi (2,0 M trong hexan, 9,3

mL, 18,6 mmol) ở -78°C trong 10 phút và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Đá khô được cho thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng, được làm mát bằng 6 M HCl (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111 (1,1 g, 44%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: axit 2,6-diclo-4-formylbenzoic (A111-2)

Dung dịch của hợp chất A111-1 (1,1 g, 5,3 mmol) trong DCM (20 mL) đã được khuấy được cho thêm NBS (2,3 g, 13,4 mmol) và diphenyl oxalat (65 mg, 0,27 mmol) và được để hồi lưu trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và được làm bay hơi dung môi. Phần dư được cho thêm EtOAc (10 mL) và chất rắn thu được được lọc qua phễu Buckner. Phần lọc được làm bay hơi và sản phẩm thô được hòa tan trong EtOH (20 mL) và được đun nóng đến 50°C. Dung dịch của bạc (I) nitrat (1,37 g, 8,0 mmol) trong nước nóng (3 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp tiếp tục được giữ ở cùng nhiệt độ trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 1 M HCl (10 mL) và chất rắn thu được được lọc và rửa bằng EtOH (30 mL). Phần lọc được làm bay hơi và lớp nước còn lại được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111-2 (1,6 g, thô) là dầu màu nâu.

Bước 3: metyl 2,6-diclo-4-formylbenzoat (A111-3)

Dung dịch của hợp chất A111-2 (1,1 g, 5,0 mmol) trong DMF (10 mL) đã được khuấy được cho thêm K_2CO_3 (1,0 g, 7,5 mmol) ở 0°C theo sau là việc thêm MeI (0,94 mL, 15,0 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột

(silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A111-3 (0,59 g, 50%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: metyl 2,6-diclo-4-(diflometyl)benzoat (A111-4)

Dung dịch của hợp chất A111-3 (0,36 g, 1,5 mmol) trong DCM (10 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt DAST (0,37 mL, 2,8 mmol) ở -78°C theo sau là việc cho thêm nhỏ giọt MeOH và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút và được để đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ và trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) ở 0°C và được khuấy trong 20 phút và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111-4 (0,37g, 94%) là dầu không màu.

Bước 5: (2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)metanol (A111-5)

Dung dịch của hỗn hợp A111-4 (1,44 g, 5,64 mmol) trong THF (10 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt $LiAlH_4$ (2,0 M trong THF, 4,23 mL, 8,46 mmol) trong THF (10 mL) ở -78°C trong 15 phút và để đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ và trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 1 M HCl (20 mL) ở 0°C và được khuấy trong 20 phút và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111-5 (0,59 g, 45%) là dầu không màu.

Bước 6: 2,6-diclo-4-(diflometyl)benzaldehyt (A111-6)

Hợp chất A111-6 (0,38 g, 65%) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất A111-5 (0,59 g, 2,46 mmol) và periodinan Dess-Martin (2,1 g, 4,92 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A56, bước 4.

Bước 7: 2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril

(A111-7)

Dung dịch của hợp chất A111-6 (0,38 g, 1,6 mmol) trong DCM (15 mL) đã được khuấy được cho thêm TMSCN (0,31 mL, 2,5 mmol) và NMO (60 mg, 0,5 mmol) ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111-7 (0,53 g, 97%) là chất rắn màu vàng.

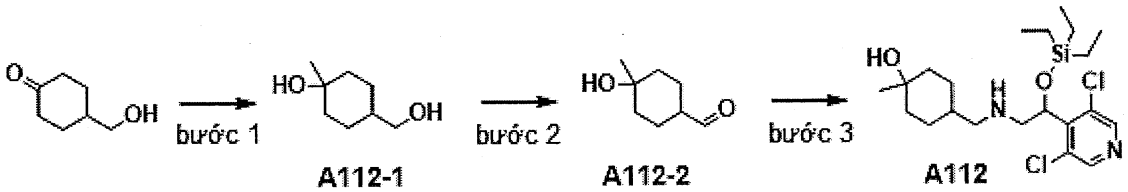
Bước 8 2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etanamin (A111-8)

Dung dịch của hợp chất A111-7 (0,53 g, 1,6 mmol) trong THF (10 mL) đã được khuấy được cho thêm BH_3·THF (8,2 mL, 8,1 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng MeOH và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất A111-8 (0,5 g, thô) là dầu màu vàng.

Bước 9: 1-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-((3,5-diflobenzyl)amin)etanol (A111)

Hợp chất A111 (0,21 g, 36%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất A111-8 (0,5 g, 1,52 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,16 mL, 1,52 mmol) và $NaBH_4$ (0,11 g, 3,0 mmol) trong MeOH (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A56, bước 8. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,44 (s, 2H), 6,89-6,42 (m, 4H), 5,56-5,25 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H).

[Ví dụ tham khảo A112]



Bước 1: 4-(hydroxymetyl)-1-metylxyclohexanol (A112-1)

Dung dịch 4-(hydroxymetyl)xyclohexanon (1,0 g, 7,8 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm metyl magie bromua (3,0 M trong Et_2O, 7,8 mL, 23,4 mmol) nhỏ giọt ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 80% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A112-1 (300 mg, 27%) là chất rắn màu trắng.

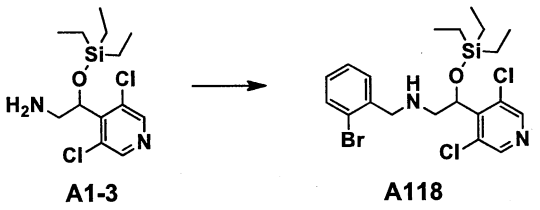
Bước 2: 4-hydroxy-4-metylxyclohexancacbaldehyt (A112-2)

Hợp chất A112-2 (49 mg, thô) thu được là bọt màu vàng từ phản ứng của hợp chất A112-1 (50 mg, 0,348 mmol) và periodinan Dess-Martin (206 mg, 0,48 mmol) trong DCM (5,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A56, bước 4.

Bước 3: 4-(((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)amin)metyl)-1-metylxyclohexanol (A112)

Dung dịch của hỗn hợp A112-2 (49 mg, 0,34 mmol) trong DCM (15 mL) đã được khuấy được cho thêm hợp chất A1-3 (109 mg, 0,34 mmol) theo sau là $NaBH(OAc)_3$ (108 mg, 0,51 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 5% MeOH/DCM là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A112 (58 mg, 37% qua hai bước) là chất gôm màu vàng.

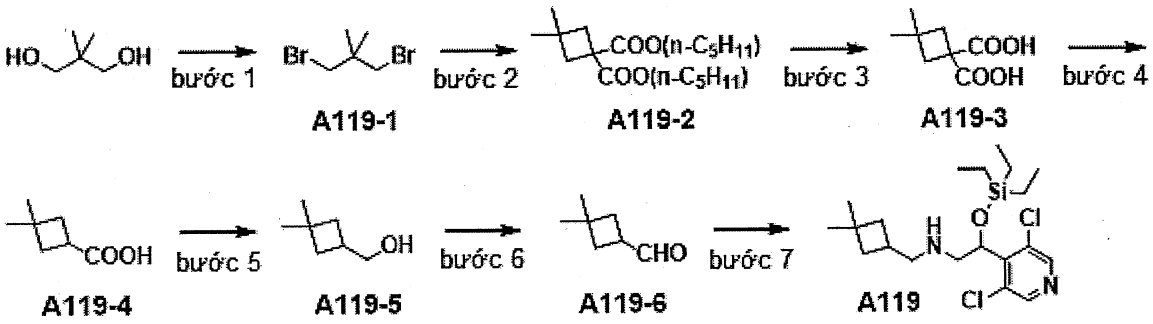
[Ví dụ tham khảo A118]



N-(2-bromobenzyl)-2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A118)

Hợp chất A118 (1,2 g, 79%) thu được là chất dầu không màu từ phản ứng của hợp chất A1-3 (1,0 g, 3,16 mmol), 2-bromobenzaldehyt (576 mg, 3,11 mmol) và $NaBH_4$ (172 mg, 4,67 mmol) trong MeOH (40 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,41 (s, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 5,55 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 12,1, 8,4 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 2,86 (dd, J = 12,1, 5,1 Hz, 0,5H), 0,89-0,86 (m, 9H), 0,58-0,51 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A119]



Bước 1: 1,3-dibromo-2,2-dimetylpropan (A119-1)

Dung dịch triphenylphosphin (26,2 g, 0,1 mol) trong CH_3CN (50 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt dung dịch brom (5,13 mL, 0,10 mol) trong CH_3CN (30 mL) ở 0°C. 2,2-Dimetylpropan-1,3-diol (5,1 g, 0,05 mol) được cho thêm từng phần vào phản ứng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được lơ lửng trong MTBE (150 mL), và chất rắn tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc. Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và phần dư được hòa tan trong CH_3CN và được chiết bằng hexan (3 x 100 mL). Chiết xuất hexan được hóa hợp được cô đặc

dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A119-1 (6,5 g, 59%) là dầu màu nâu.

Bước 2: dipentyl 3,3-dimetylxyclobutan-1,1-dicacboxylat (A119-2)

Natri (0,98 g, 43,0 mmol) được thêm từng phần vào pentanol (25 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C để thu được dung dịch trong. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 70°C, và sau đó dietyl malonat (3,50 g, 26,0 mmol) được cho thêm trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 130°C và hợp chất A119-1 (5,0 g, 21 mmol) được cho thêm nhỏ giọt trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 130°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới môi trường chân không ở 100°C. Phần dư được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được hóa hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A119-2 (6 g, thô) là dầu màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: axit 3,3-dimetylxyclobutan-1,1-dicacboxylic (A119-3)

Dung dịch của hợp chất A119-2 (6 g, thô) trong EtOH/nước (60 mL, 2:1) được cho thêm dung dịch KOH (40% dung dịch nước, 10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, phần dư được lơ lửng trong nước (100 mL) và được rửa bằng MTBE. Lớp nước được axit hóa đến pH 1 và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất 119-3 (2,5 g, thô) là chất gôm bán rắn màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4: axit 3,3-dimetylxyclobutancacboxylic (A119-4)

Hợp chất A119-3 (2,5 g, thô) được đun nóng ở 200°C trong 2 giờ để mang lại hợp chất A119-4 (900 mg, thô) là chất gôm màu nâu sáng.

Bước 5: (3,3-dimetylxyclobutyl)metanol (A119-5)

Huyền phù của $LiAlH_4$ (534 mg, 14 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm dung dịch của hợp chất A119-4 (900 mg, 7 mmol) trong

THF (10 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (3 mL) và 20% NaOH ngậm nước (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Chất rắn được lọc qua miếng xe-lit và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A119-5 (160 mg, 20%) là dầu màu vàng nhạt.

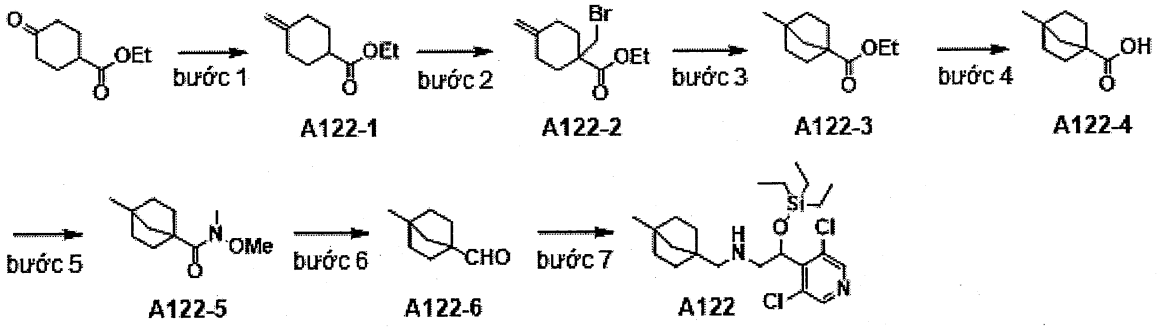
Bước 6: 3,3-dimetylxyclobutancacbaldehyt (A119-6)

Dung dịch của hợp chất A119-5 (160 mg, 1,4 mmol) trong DCM (10 mL) đã được khuấy được cho thêm periodinan Dess-Martin (1,20 g, 2,8 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10 mL) và được làm mát bằng $Na_2S_2O_8$ ngậm nước (5 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10 mL), nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A119-6 (150 mg, định lượng) là dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A119)

Hỗn hợp của hợp chất A119-6 (150 mg, 1,33 mmol) và hợp chất A1-3 (300 mg, 0,97 mmol) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. $NaBH_4$ (75 mg, 1,99 mmol) được cho thêm từng phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A119 (190 mg, 36%) là chất gôm màu vàng. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,42 (s, 2H), 5,46-5,52 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,53-2,69 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 5H), 1,23-1,38 (m, 6H), 0,84-0,92 (m, 9H), 0,49-0,58 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A122]



Bước 1: etyl 4-metylenxyclohexancacboxylat (A122-1)

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0 M trong THF, 15 mL, 15 mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch metyltriphenylphosphonium bromua (5,36 g, 15 mmol) trong THF (50 mL) đã được khuấy ở 0°C và được khuấy trong 40 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch etyl 4-oxoxyclohexancacboxylat (2,04 g, 12 mmol) trong THF (20 mL) được cho thêm từ từ ở 0°C và được khuấy trong 2 giờ từ 0°C lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng hexan. Lớp hữu cơ đọng lại được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Dung môi (100 mL, hexan/Et_2O = 5/1) được cho thêm vào phần dư và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù được lọc. Phần lọc được được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (5% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A122-1 (1,478 g, 73%) là dầu không màu.

Bước 2: etyl 1-(bromometyl)-4-metylenxyclohexancacboxylat (A122-2)

n-BuLi (2,6 M trong hexan, 2,5 mL, 6,6 mmoL) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch (0,93 mL, 6,6 mmol) trong THF (20 mL) ở -78°C và được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Hexametylphosphoramit (4 mL) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong 20 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch của hợp chất A122-1 (1,01 g, 6 mmol) trong THF (5 mL) được cho thêm vào và được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Dung dịch dibromometan (2,1 mL, 30 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan (80 mL) và AcOEt (20 mL). Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng nước, NH_4Cl ngậm

nước bão hòa, nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A122-2 (1,39 g, 89%) là dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: etyl 4-metylbixyclo[2.2.1]heptan-1-cacboxylat (A122-3)

Dung dịch của hợp chất A122-2 (783 mg, 3 mmol) trong toluen (65 mL) đã được khuấy được cho thêm tributyltin hydrua (0,888 mL, 3,3 mmol) và 2,2'-azobis(isobutyronitril) (25 mg) trong toluen (20 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và được cô đặc dưới áp suất giảm. DCM (20 mL) và dung dịch của KF (1,0 g) trong nước (0,31 mL) được cho thêm vào phần dư và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng với Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A122-3 (501 mg, 92%) là dầu không màu.

Bước 4: axit 4-metylbixyclo[2.2.1]heptan-1-cacboxylic (A122-4)

Dung dịch của hợp chất A122-3 (500 mg, 2,74 mmol) trong MeOH/nước (8 mL, 3:1) đã được khuấy được cho thêm dung dịch LiOH ngậm nước (4 M, 2 mL, 8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ và được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được pha loãng với nước (10 mL) và hexan (10 mL). Lớp nước được axit hóa bằng 6 M HCl ngậm nước đến pH 1 và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A122-4 (313 mg, 74%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 5: N-metoxy-N,4-dimetylbixyclo[2.2.1]heptan-1-cacboxamit (A122-5)

Hỗn hợp của hợp chất A122-4 (302 mg, 1,96mmol), 1-hydroxybenzotrizol monohydrat (460 mg, 3 mmol), 1-(3-dimetylaminpropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua (466 mg, 3 mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (293 mg, 3 mmol) trong DMF (10 mL) được cho thêm DIPEA (1,03 mL, 6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp

hữu cơ đọng lại được rửa bằng NH_4Cl bão hòa ngậm nước, nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A122-5 (271,4 mg, 70%) là dầu không màu.

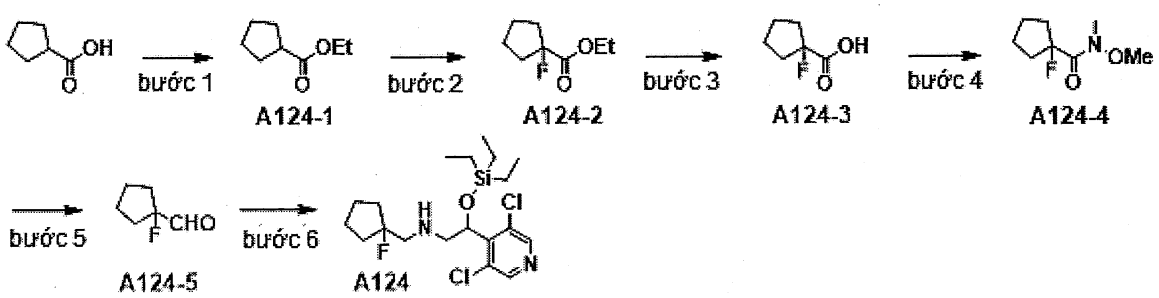
Bước 6: 4-metylbixyclo[2.2.1]heptan-1-cacbaldehyt (A122-6)

Dung dịch của hợp chất A122-5 (271 mg, 1,37 mmol) trong Et_2O (5 mL) được cho thêm huyền phù của $LiAlH_4$ (52 mg, 1,37 mmol) trong Et_2O (2 mL) ở 0°C và được khuấy trong 45 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $KHSO_4$ bão hòa ngậm nước (5 mL) ở 0°C và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được sấy khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại A122-6 (163 mg, 86%) là dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((4-metylbixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A122)

Hợp chất A122 (177 mg, 80%) thu được là dầu màu vàng nhạt từ phản ứng của hợp chất A1-3 (160 mg, 0,5 mmol), hợp chất A122-6 (82 mg, 0,59 mmol), $NaBH_4$ (120 mg) và $MgSO_4$ (200mg) trong MeOH (4 mL) và DCM (3mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,42 (s, 2H), 5,5 (dd, J = 8,7, J = 4,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 12,6, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 12,6, J = 4,6 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,54-1,32 (m, 8H), 1,1-1,08 (m, 5H), 0,89 (t, J = 8 Hz, 9H), 0,58-0,49 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A124]



Bước 1: etyl xyclopentancacboxylat (A124-1)

Dung dịch xyclopentancacboxylat (1,14 g, 10 mmol) trong EtOH (5mL) được cho thêm H_2SO_4 (0,1 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được để ấm đến 80°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được rót vào $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A124-1 (1,01 g, 71%) là dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: etyl 1-floxyclopentancacboxylat (A124-2)

n-BuLi (2,6 M trong hexan, 4 mL, 10,5 mmoL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch diisopropylamin (1,55 mL, 11 mmol) trong THF (40 mL) ở -78°C và được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch của hợp chất A124-1 (1 g, 7 mmol) trong THF (10 mL) được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 50 phút ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 0°C trong 1 giờ. Dung dịch N-floro-N-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (3,47 g, 10 mmol) trong THF (10 mL) được cho thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đọng lại được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A124-2 (911 m g, 81%) là dầu màu vàng.

Bước 3: 1-floxyclopentancacboxylic (A124-3)

Dung dịch của hợp chất A124-2 (910 mg, 5,68 mmol) trong EtOH/THF/nước (7 mL, 4:2:1) đã được khuấy được cho thêm dung dịch LiOH ngậm nước (4 M, 3 mL, 12 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được axit hóa bằng 2 M HCl ngậm nước đến pH 1 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để

mang lại hợp chất A124-3 (709 mg, 95%) là dầu màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4: 1-flo-N-metoxy-N-metylxyclopentancacboxamit (A124-4)

Hỗn hợp của hợp chất A124-3 (709 mg, 5,37 mmol), 1-hydroxybenzotrizol (986 mg, 6,44 mmol), 1-(3-dimetylaminpropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua (1 g, 6,44 mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (628 mg, 6,44 mmol) trong DMF (10 mL) được cho thêm trietylamin (1,12 mL, 8,05 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 2 M HCl ngậm nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A124-4 (543 mg, 58%) là dầu màu vàng.

Bước 5: 1-floxyclopentancacbaldehyt (A124-5)

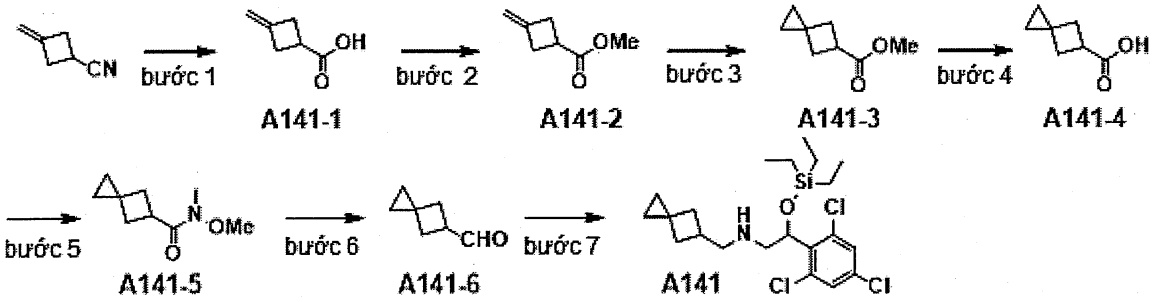
Dung dịch của hợp chất A124-4 (140 mg, 0,8 mmol) trong Et_2O (20 mL) được cho thêm $LiAlH_4$ (33 mg, 0,88 mmol) ở 0°C và được khuấy trong 5 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $KHSO_4$ ngậm nước bão hòa (5 mL) ở 0°C và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được hóa hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A124-5. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((1-floxyclopentyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A124)

Hợp chất A124 (207 mg, 68%) thu được từ phản ứng của hợp chất A1-3 (233 mg, 0,73 mmol), hợp chất A124-5 (93 mg, 0,8 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (231 mg, 1,09 mmol), $MgSO_4$ (93 mg) và AcOH (0,042 mL, 0,73 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,43 (s, 2H), 5,49 (dd, J = 8,5, J = 4,5 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 12,6, J = 8,5 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 21 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 12,6, J = 4,5 Hz, 1H), 1,93-1,6 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,8 Hz,

9H), 0,6-0,49 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo A141]



Bước 1: axit 3-metylenxyclobutancacboxylic (A141-1)

Dung dịch KOH (10 g, 178 mmol) trong nước (15 mL) và EtOH (15 mL) đã được khuấy được cho thêm 3-metylenxyclobutancacbonitril (3,92 g, 42 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được để ấm đến 90°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong nước (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được axit hóa bằng 6 M HCl ngậm nước đến pH 1 và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A141-1 (4,65 g, 98%) là dầu không màu. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: metyl 3-metylenxyclobutancacboxylat (A141-2)

Trimetylsilyldiazometan (2,0 M trong hexan, 25 mL, 50 mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch của hợp chất A141-1 (4,64 g, 41,4 mmol) trong DCM (25 mL) đã được khuấy và MeOH (5 mL) ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng AcOH (0,45 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (20% DCM/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A141-2 (3,8 g, 73%) là dầu không màu.

Bước 3: metyl spiro[2.3]hexan-5-cacboxylat (A141-3)

Dung dịch dietylzinc (1,0 M trong hexan, 46 mL, 46 mmol) trong DCM

(200 mL) được cho thêm nhỏ giọt dung dịch TFA (3,54 mL, 46 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch diiodometan (3,7 mL, 46 mmol) trong DCM (50 mL) được cho thêm nhỏ giọt ở 0°C trong 45 phút. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch của hợp chất A141-2 (2,52 g, 20 mmol) trong DCM (30 mL) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa (200 mL) và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ đọng lại được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A141-3 (1,77 g, 63%) là dầu không màu.

Bước 4: axit spiro[2.3]hexan-5-cacboxylic (A141-4)

Dung dịch LiOH (4 M trong nước, 10 mL, 40 mmol) trong nước (10 mL) đã được khuấy và MeOH (20 mL) được cho thêm hợp chất A141-3 (1,76 g, 12,6 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ 20 mL dung dịch. Dung dịch được axit hóa bằng 6 M HCl ngậm nước đến pH 1 và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A141-4 (1,51 g, 95%) là dầu không màu. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5: N-metoxy-N-metylspiro[2.3]hexan-5-cacboxamit (A141-5)

Hỗn hợp của hợp chất A141-4 (1,51 mg, 12,0 mmol), 1-hydroxybenzotrizol monohydrat (2,30 g, 15 mmol), 1-(3-dimetylaminpropyl)-3-etylcacbodiimit hydroclorua (2,33 g, 15 mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,46 g, 15 mmol) trong DMF (20 mL) được cho thêm DIPEA (3,43 mL, 20 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng hexan và EtOAc. Lớp hữu cơ đọng lại được rửa bằng 1 M HCl ngậm nước (100 mL), nước, Na_2CO_3 ngậm nước bão hòa (2 x 100 mL), nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (75% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất A141-5

(1,72 g, 84%) là dầu không màu.

Bước 6: spiro[2.3]hexan-5-cacbaldehyt (A141-6)

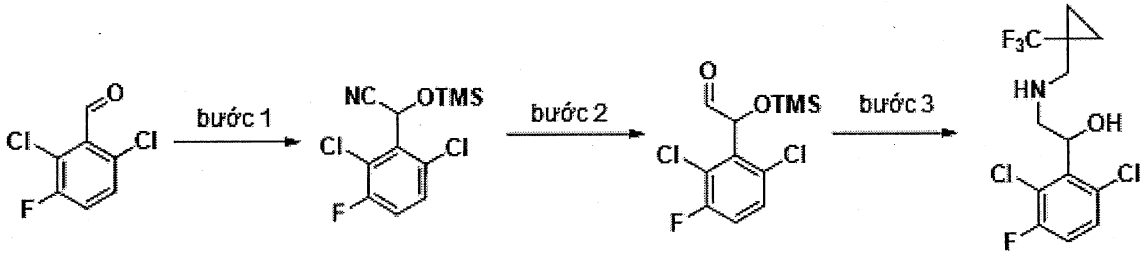
Dung dịch của hợp chất A141-5 (677 mg, 4 mmol) trong Et_2O (15 mL) được cho thêm huyền phù của $LiAlH_4$ (152 mg, 4 mmol) trong Et_2O (5 mL) ở 0 °C trong hơn 5 phút và được khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $KHSO_4$ ngậm nước bão hòa (10 mL) ở 0°C và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được hóa hợp được sấy khô bằng $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất A141-6 (351 mg, 80%) là dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước7: 2-(2,4,6-triclophenyl)-N-(spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A141)

Hợp chất A141 (123 mg, 39%) thu được là dầu màu vàng nhạt từ phản ứng của 2-(2,4,6-triclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (248 mg, 0,7 mmol), hợp chất A141-6 (100 mg, 0,91 mmol), $NaBH_4$ (212 mg) và $MgSO_4$ (100mg) trong MeOH (1,4 mL) và THF (3,5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,29 (s, 2H), 5,53 (dd, J = 9, J = 4,6 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 12,2, J = 8,8 Hz, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,17-2,1 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,57-0,5 (m, 6H), 0,43-0,33 (m, 4H).

[Ví dụ tham khảo A194]

1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-(((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)amin)etanol



Bước 1: 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril

Bình cầu đáy tròn 200 mL được nạp dung dịch 2,6-diclo-3-

flobenzaldehyt (2,29 g, 11,87 mmol), DCM (23 mL), TMSCN (1,9 mL, 14,24 mmol), và được cho thêm kẽm iodua (0,379g, 1,187 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được rửa bằng nước (2x20 mL) và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 0% đến 30% EtOAc/heptan) để mang lại 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (1,435 g, 4,91 mmol, hiệu suất 41,4 %) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,42 (m, 1 H); 7,12-7,24 (m, 1 H); 6,17-6,30 (m, 1 H); 0,12-0,33 (m, 9 H).

Bước 2: 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt

Bình cầu 3 cổ đáy tròn 100 mL được cho thêm 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (0,50 g, 1,711 mmol) và DCM (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng nitơ và được làm lạnh đến -64°C. Dưới môi trường khí nitơ, diisobutylaluminum hydrua, 1,0 M dung dịch trong hexan (2,6 mL, 2,6 mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở -64°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm mát. Trong khi nhiệt độ vẫn duy trì <-65 °C, hỗn hợp phản ứng được thêm MeOH (1,4 mL, 34,2 mmol) nhỏ giọt một cách cẩn thận theo sau là dung dịch muối Rochelle bão hòa (5mL). Hỗn hợp được để đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút. Nước và DCM được cho thêm và lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc để mang lại 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt là dầu không màu (0,517 g, thô).

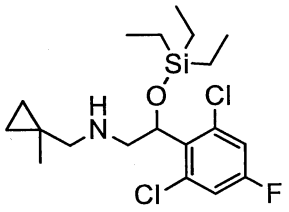
Bước 3: 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-(((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)amin)etanol

Dung dịch của 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt thô (0,258 g, 0,874 mmol) trong MeCN (9 mL) được cho thêm (1-(triflometyl)xyclopropyl)metanamin (0,122 g, 0,874 mmol) theo sau là AcOH (0,050 mL, 0,874 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó $NaBH(OAc)_3$ (0,370 g, 1,748 mmol) được

cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 23 giờ. Sau đó nó được làm mát bằng cách cho thêm dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (2x5 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại dầu màu vàng. Dầu màu vàng được hòa tan trong 2 mL THF. Sau đó TBAF, 1,0 M dung dịch trong THF (0,874 mL, 0,874 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 0% đến 50% EtOAc/heptan) để mang lại 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-(((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)amin)etanol (116 mg, 0,335 mmol, hiệu suất 38,3%) là dầu màu vàng, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,31 (m, 1H), 7,06 (dd, J=8,9, 8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J=9,7, 4,5 Hz, 1H), 3,45 (br, s,, 1H), 3,28 (dd, J=12,6, 9,8 Hz, 1H), 2,89-2,92 (m, 3H), 0,99 - 1,04 (m, 2H), 0,69-0,76 (m, 2H); LCMS: 346 $[M+H]^+$.

[Ví dụ tham khảo A224]

2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-N-((1-metylxyclopropyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin

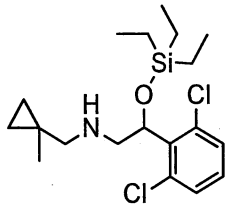


Hỗn hợp của 1-metylxyclopropancacbaldehyt (31,6 mg, 0,375 mmol) và 2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (127 mg, 0,375 mmol) trong MeOH (1,9 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. $NaBH_4$ (14,20 mg, 0,375 mmol) được cho thêm từng phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (prep TLC) được rửa giải bằng 5% MeOH/DCM để mang lại 2-

(2,6-diclo-4-flophenyl)-N-((1-metylxyclopropyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (111 mg, 0,273 mmol, hiệu suất 72,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 5,56 (br, s,, 1H), 3,33 (t, J=10,51 Hz, 1H), 2,81 (d, J=9,17 Hz, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,44 (d, J=11,86 Hz, 1H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,85-0,96 (m, 9H), 0,50-0,63 (m, 6H), 0,36 (br, s,, 2H), 0,30 (br, s,, 2H); LCMS (ESI) m/z 406,0 $(M+H)^+$.

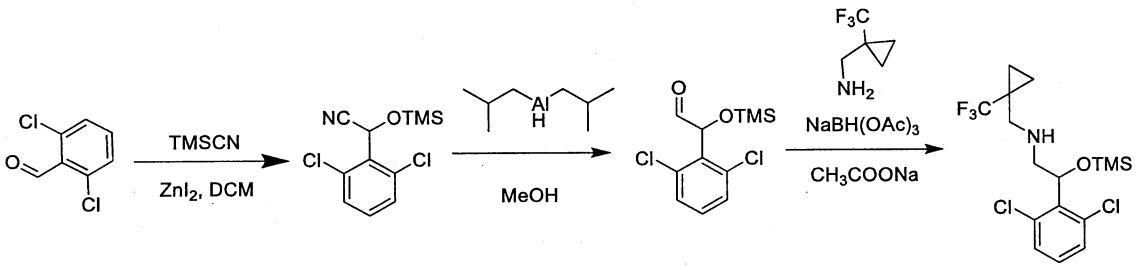
[Ví dụ tham khảo A258]

2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-metylxyclopropyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin



Hỗn hợp của 1-metylxyclopropancacbaldehyt (32,8 mg, 0,390 mmol) trong DCM (2,0 mL) ðược cho thêm 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (125 mg, 0,390 mmol) theo sau là $NaBH(OAc)_3$ (124 mg, 0,585 mmol). Sau 45 phút, hỗn hợp ðược làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nýớc bão hòa. Các lớp ðược tách ra. Lớp nýớc ðược chiết bằng DCM. Lớp hữu cõ ðược hóa hợp ðược cô ðặc và sau ðó ðược tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng ðiều chế ðược rửa giải bằng 5% MeOH/DCM ðể mang lại 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-metylxyclopropyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (95 mg, 0,245 mmol, hiệu suất 62,7 %). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,30 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 5,65 (br, s,, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,69 (br, s,, 1H), 2,48 (d, J=11,86 Hz, 1H), 1,60 (br, s,, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,87-0,92 (m, 9H), 0,51-0,63 (m, 6H), 0,28-0,44 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 388,3 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A259]



Bước 1: 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril

Bình cầu đáy tròn 100 mL được nạp dung dịch 2,6-diclobenzaldehyt (5,08 g, 29,0 mmol) và TMSCN (4,64 mL, 34,8 mmol) trong DCM (60 mL). Kẽm iodua (0,926 g, 2,90 mmol) được cho thêm và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 20 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được lọc qua xelit và được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên ống Biotage SNAP loại 100g sử dụng 0-40% EtOAc trong heptan để thu được 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (3,01 g, 38%).

Bước 2: 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt.

Dung dịch 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (1,372 g, 5,00 mmol) trong DCM (23,16 mL) được cho thêm nhỏ giọt ở -78°C trong hơn 20 phút vào dung dịch diisobutylaluminum hydrua 1,0 M trong hexane (7,50 mL, 7,50 mmol). Phản ứng được làm mát lần đầu một cách cẩn thận bằng MeOH (1 mL, 24,97 mmol) và sau đó là bằng muối Rochelle 1,5 M (5,00 mL, 7,50 mmol). Bình được đưa ra khỏi bồn và được để đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được chiết bằng EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng nước muối, được lọc qua miếng xilit và được cô đặc để thu được 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt (1,34 g, 97%) là chất rắn màu trắng.

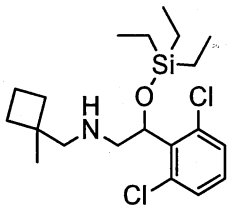
Bước 3: 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etanamin.

Dung dịch của chất thô 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetaldehyt (0,35 g, 1,263 mmol) trong DCM (6,31 mL)

được cho thêm (1-(triflometyl)xyclopropyl)metanamin (0,176 g, 1,263 mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (0,374 mL, 2,53 mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng được làm mát bằng dung dịch NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được pha loãng bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ cho đi qua thiết bị tách pha và được cô đặc để thu được 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etanamin (0,378 g, 70%) là dầu màu vàng nhạt. Chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

[Ví dụ tham khảo A260]

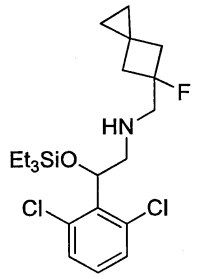
2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-metylxyclobutyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin



Hỗn hợp của 1-metylxyclobutancacbaldehyt (38,3 mg, 0,390 mmol) trong DCM (2,0 mL) ðược cho thêm 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (125 mg, 0,390 mmol) theo sau là $NaBH(OAc)_3$ (124 mg, 0,585 mmol). Sau 45 phút, hỗn hợp ðược làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa. Các lớp ðược tách ra. Lớp nước ðược chiết bằng DCM. Lớp hữu cõ ðược hóa hợp ðược cô ðặc và sau ðó ðược tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng ðiều chế ðược rửa giải bằng 5% MeOH/DCM ðể mang lại 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-metylxyclobutyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (89 mg, 0,221 mmol, hiệu suất 56.7%). 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7,18-7,22 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 1H), 5,57 (br, s,, 1H), 3,3 (t, J=10,7 Hz, 1H), 2,74 (br, s,, 1H), 2,6 (br, s,, 1H), 2,51 (d, J=10,03 Hz, 1H), 1,68-1,89 (m, 4H), 1,6 (br, s,, 2H), 1,47 (br, s,, 1H), 1,03-1,14 (m, 3H), 0,76-0,84 (m, 9H), 0,41-0,54 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z 402,4 (M+H)+.

[Ví dụ tham khảo A262]

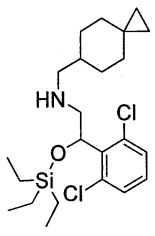
2-(2,6-diclophenyl)-N-((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin



Spiro[2.3]hexan-5-cacbaldehyt (300 mg, 2,72 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (546 µl, 3,13 mmol) được kết hợp trong MeCN (5 mL) và trimetylsilyl triflometansulfonat (517 µl, 2,86 mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Dung dịch được khuấy trong 30 phút và selectfluor (1061 mg, 3,00 mmol) trong MeCN (5 mL) được cho thêm. Dung dịch được khuấy và được nghiền bằng sóng âm thêm 30 phút. 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (785 mg, 2,451 mmol) và AcOH (187 µl, 3,27 mmol) được cho thêm. Dung dịch được khuấy trong 30 phút và $NaBH(OAc)_3$ (1154 mg, 5,45 mmol) được cho thêm và dung dịch được khuấy thêm 2 giờ. Dung dịch được làm mát bằng $NaHCO_3$ bão hòa, lớp nước được chiết bằng etyl axeat và lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối và được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cột 40g) sử dụng 0-100% EtOAc trong heptan để mang lại 2-(2,6-diclophenyl)-N-((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (300 mg, 0,694 mmol, hiệu suất 25,5%). MS m/z = 432 $[M+H]^+$.

[Ví dụ tham khảo A267]

2-(2,6-diclophenyl)-N-(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin

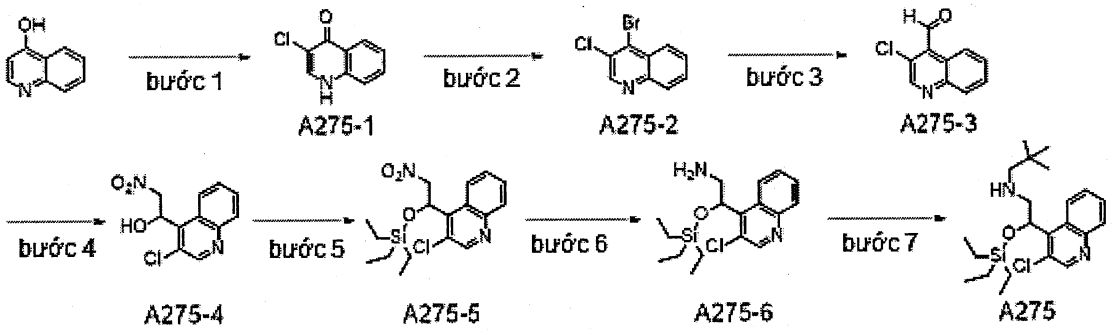


Dung dịch 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (248 mg, 0,774 mmol) trong DCM (2581 µl) được cho thêm spiro[2.5]octan-6-cacbaldehyt (107 mg, 0,774 mmol), AcOH (35,5 µl, 0,619 mmol) và

$NaBH(OAc)_3$ (246 mg, 1,161 mmol). Hỗn hợp huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm mát bằng 0,5 M NaOH và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sự thoát khí được quan sát. Các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan để mang lại 2-(2,6-diclophenyl)-N-(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin.

[Ví dụ tham khảo]

N-(2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin



Bước 1: 3-cloquinolin-4(1H)-one (A275-1)

Hỗn hợp của 4-hydroxyquinolin (5,33 g, 36,7 mmol) trong AcOH (184 mL) xử lý bằng N-closuccinimit (6,37 g, 47,7 mmol) và hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy và được đun nóng ở 60°C. Sau 3 giờ, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không. Dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (300 mL) được cho thêm đến khi pH là ~8,5. Chất rắn thu được được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước (300 mL), và được sấy khô dưới môi trường chân không cao để mang lại 3-cloquinolin-4(1H)-one (A275-1) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (1H, br, s,), 8,40 (1H, d, J=6,5 Hz), 8,15 (1H, dd, J=8,2, 1,4 Hz), 7,65-7,73 (1H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,39 (1H, ddd, J=8,1, 6,9, 1,2 Hz); LCMS (ESI) m/z 180,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: 4-bromo-3-cloquinolin (A275-2)

Huyền phù đã được làm lạnh của 3-cloquinolin-4(1H)-one (A275-1)

(5,15 g, 28,7 mmol) trong DMF (43,4 mL) ở 0°C được cho thêm nhỏ giọt phosphorơ tribromua (2,77 mL, 29,5 mmol) trong hơn 3 phút và sau đó hỗn hợp trở thành hỗn hợp đồng nhất màu cam. Sau 4 phút, chất kết tủa màu vàng được hình thành và hỗn hợp không đồng nhất màu vàng được khuấy thêm ở 0°C trong 15 phút. Sau 15 phút, bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp không đồng nhất màu vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 15 giờ, hỗn hợp được rót vào trong nước đá (300 mL) và được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp sau đó được trung hòa bằng cách thêm 2 M dung dịch NaOH (50 mL) đến khi pH >9 (giấy quỳ). Chất kết tủa tạo thành được gom lại bằng cách lọc, rửa chất rắn bằng nước (400 mL), và được sấy khô dưới chân không cao để mang lại 4-bromo-3-cloquinolin (A275-2) là chất rắng màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J=8,2, 1,6 Hz), 8,12 (1H, dd, J=8,3, 0,9 Hz), 7,81-7,93 (2H, m); LCMS (ESI) m/z 242,0 [M+H (79Br)]$^+$ và 243,9 [M+H (81Br)]$^+$.

Bước 3: 3-cloquinolin-4-cacbaldehyt (A275-3)

Bình được nạp 4-bromo-3-cloquinolin (A275-2) (1,00 g, 4,12 mmol) và THF (16,5 mL) dưới khí nitơ, và dung dịch được làm lạnh xuống -78°C. Hỗn hợp đã được làm lạnh được cho thêm n-butyllithium (2,5 M dung dịch trong hexan, 1,65 mL, 4,12 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cho thêm nhỏ giọt DMF (1,60 mL, 20,6 mmol), và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng NH_4Cl (20 mL) ngậm nước bão hòa. Hỗn hợp được chia phần giữa nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (1 x 50 mL). Lớp hữu cơ được chiết và được sấy khô trên $MgSO_4$. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu nâu. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nút silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột qua REDISEP™ cột silicagel trước khi nén (80 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 20% EtOAc trong hexan, và được sấy khô dưới chân không cao để mang lại 3-cloquinolin-4-cacbaldehyt (A275-3) là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,68-8,73 (1H, m), 8,15 (1H, dd, J=8,5, 0,9 Hz),

7,79-7,92 (2H, m); LCMS (ESI) m/z 192,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: 1-(3-cloquinolin-4-yl)-2-nitroetanol (A275-4)

Dung dịch màu nâu trong của 3-cloquinolin-4-cacbaldehyt (A275-3) (0,362 g, 1,89 mmol) trong THF (1,9 mL) ở nhiệt độ phòng được cho thêm kali cacnobat (0,078 g, 0,566 mmol) và nitrometan (1,420 mL, 26,4 mmol). Hỗn hợp đồng nhất màu nâu được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 50 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc, được cô đặc trong chân không, và được sấy khô dưới chân không cao để mang lại 1-(3-cloquinolin-4-yl)-2-nitroetanol (A275-4) là chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88-8,93 (1H, m), 8,73 (1H, dd, J=8,6, 0,8 Hz), 8,08 (1H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 7,82 (1H, ddd, J=8,4, 6,9, 1,5 Hz), 7,72 (1H, ddd, J=8,5, 6,9, 1,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J=4,5, 1,0 Hz), 6,26 (1H, ddd, J=10,0, 4,6, 3,6 Hz), 5,03-5,12 (1H, m), 4,94-5,01 (1H, m); LC-MS (ESI) m/z 253,1 $(M+H)^+$.

Bước 5: 3-cloro-4-(2-nitro-1-((trietylsilyl)oxy)etyl)quinolin (A275-5)

Dung dịch màu nâu trong của 1-(3-cloquinolin-4-yl)-2-nitroetanol (A275-4) (0,423 g, 1,68 mmol) trong DMF (4,19 mL) ở nhiệt độ phòng được cho thêm imidazol (0,342 g, 5,03 mmol) và trietylsilyl clorua (0,341 mL, 2,01 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng 1 M LiCl (1 x 50 mL) và nước muối (1 x 50 mL), và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc dưới chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nút silicagel và được tinh chế bằng sắc ký qua REDISEP™ cột silicagel trước khi nén (40 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 10% EtOAc trong hexan, và được sấy khô dưới chân không cao để mang lại 3-clo-4-(2-nitro-1-((trietylsilyl)oxy)etyl)quinolin (A275-5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=7,4 Hz), 8,10 (1H, dd, J=8,4, 0,8 Hz), 7,84 (1H, td, J=7,6, 1,4 Hz), 7,71-7,79 (1H, m), 6,38 (1H, dd, J=9,8, 2,5 Hz), 5,14-5,23 (1H,

m), 5,03-5,11 (1H, m), 0,65-0,74 (9H, m), 0,32-0,51 (6H, m); LCMS (ESI) m/z 367,1 $(M+H)^+$.

Bước 6: 2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A275-6)

Dung dịch màu vàng trong 3-clo-4-(2-nitro-1-((trietylsilyl)oxy)etyl)quinolin (0,511 g, 1,39 mmol) trong EtOH (7,96 mL) và nước (1,99 mL) ở nhiệt độ phòng được cho thêm bột sắt (0,778 g, 13,9 mmol) và amoni cloriua (0,745 g, 13,9 mmol). Hỗn hợp màu nâu đậm được khuấy và được đun nóng đến 60°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được lọc qua miếng xelit và miếng xelit được rửa bằng MeOH (3 × 30 mL). Chất lọc đọng lại được cô đặc trong chân không. Phần dư được chia phần giữa EtOAc (100 mL) và nước (50 mL). Hỗn hợp (pH ~4,0) được rửa bằng $NaHCO_3$ (1 x 50 mL) ngậm nước bão hòa, nước (1 x 50 mL), và nước muối (1 x 50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được cô đặc trong chân không và được sấy khô trong chân không cao để mang lại 2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A275-6) là xi rô màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (1H, s), 8,72 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 7,76 (1H, ddd, J=8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,64 (1H, ddd, J=8,5, 7, 1,3 Hz), 5,52 (1H, dd, J=7,6, 5,5 Hz), 3,16 (1H, dd, J=13,0, 7,9 Hz), 2,88 (1H, dd, J=13,0, 5,4 Hz), 1,74 (1H, br, s,), 0,71-0,8 (1 H, m), 0,71-0,8 (9H, m), 0,37-0,57 (6H, m); LCMS (ESI) m/z 337,1 $(M+H)^+$.

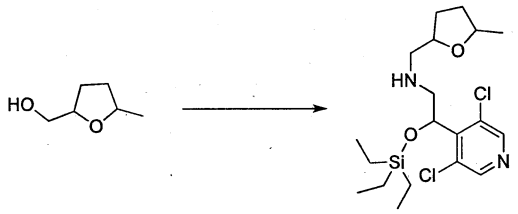
Bước 7: N-(2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (A275)

Dung dịch màu vàng trong của 2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A275-6) (0,217 g, 0,644 mmol) trong DCM (2,15 mL) được cho thêm trimetylaxetaldehyt (0,077 mL, 0,71 mmol), AcOH (0,045 mL, 0,77 mmol), và $NaBH(OAc)_3$ (0,205 g, 0,966 mmol). Hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng nước (20 mL) và được trung hòa bằng 0,5 M NaOH (10 mL) đến pH ~9,0. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 50 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được

lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nút silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột thông qua cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (40 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 20% EtOAc trong hexan, và được sấy khô trong chân không để mang lại N-(2-(3-cloquinolin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (A275) là xi rô không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J=8,4, 1,0 Hz), 7,77 (1H, ddd, J=8,4, 6,9, 1,4 Hz), 7,61-7,68 (1H, m), 5,70 (1H, dd, J=7,7, 5,0 Hz), 3,26 (1H, dd, J=12,6, 8,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J=12,6, 5,0 Hz), 2,23-2,39 (2H, m), 1,72 (1H, br, s,), 0,81 (9H, s), 0,72-0,79 (9H, m), 0,36-0,56 (6H, m); LCMS (ESI) m/z 407,1 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A281]

2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((5-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin



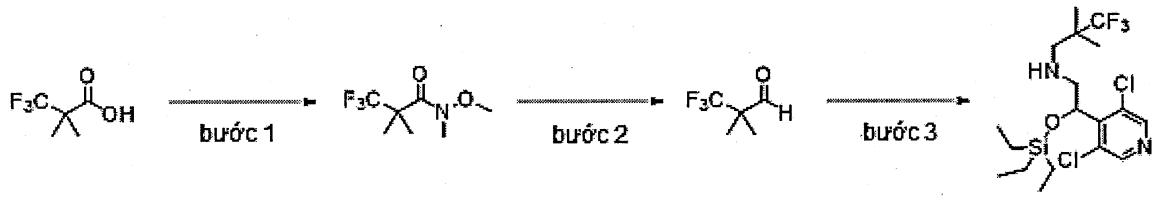
Dung dịch trong của 5-metyltetrahydrofuran-2-metanol trong DCM được cho thêm periodinan Dess-Martin (1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp thô được thêm trực tiếp vào dung dịch 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (1 đương lượng) trong DCM theo sau là AcOH (1,2 đương lượng) và $NaBH(OAc)_3$ (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ ngậm nước bão hòa và $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên của nút silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 25% EtOAc trong heptan để mang lại 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-((5-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (A281) là xi rô màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (2H, s), 5,34-5,46 (1H, m), 3,71-3,90 (2H, m), 3,10 (1H, dt,

J=12,5, 8,1 Hz), 2,90 (1H, td, J=12,1, 6,0 Hz), 2,52-2,67 (2H, m), 1,71-2,07 (3H, m), 1,47-1,64 (1H, m), 1,19-1,38 (1H, m), 1,11 (3H, t, J=6,3 Hz), 0,77-0,89 (9H, m), 0,40-0,62 (6H, m); LCMS (ESI) m/z 419,1 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo A294]

N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-

amin



Bước 1: 3,3,3-triflo-N-metoxy-N,2,2-trimetylpropanamit (A294-1)

Dung dịch trong của axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (5,000 g, 32,0 mmol) trong MeCN (22,88 mL) được cho thêm trietylamin (9,82 mL, 70,5 mmol) được theo sau là HATU (12,79 g, 33,6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp trong tối màu được cho thêm N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (3,44 g, 35,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng 1 N HCl (2 x 100 mL), và NaCl (5 x 100 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là chất rắn màu cam. Chất rắn màu cam được hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng gradien của 0% đến 25% EtOAc trong heptan để mang lại 3,3,3-triflo-N-metoxy-N,2,2-trimetylpropanamit (5,0503 g, 25,4 mmol, hiệu suất 79%) là chất lỏng màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,71 (3H, s), 3,22 (3H, s), 1,51 (6H, d, J=0,7 Hz); LCMS (ESI) m/z 200,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanal

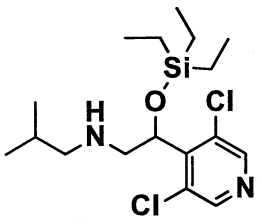
Bình cầu 3 cổ đáy tròn 250 mL được trang bị bình cổ ngỗng cho khí nitơ và và cặp nhiệt được cho thêm lithi nhôm hydrua, 1 M dung dịch trong Et_2O (25,3 mL, 25,3 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp đã làm lạnh được cho thêm nhỏ giọt dung dịch của 3,3,3-triflo-N-metoxy-N,2,2-trimetylpropanamit (A294-1) (5,0325 g, 25,3 mmol) trong Et_2O (47,7 mL) trong hơn 35 phút ở 0°C. Sau khi

việc cho thêm hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm ở 0°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát một cách cẩn thận ở 0°C bằng nước (0,96 mL), NaOH (15%, 0,96 mL) và nước (2,88 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (50 mL), được xử lý bằng Na_2SO_4 và sau đó được lọc qua miếng xelit, được rửa bằng Et_2O (100 mL). Chất lọc được cô đặc trong chân không để mang lại 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanal (A294-2) (3,2304 g, 23,06 mmol, hiệu suất 91%) là chất lỏng màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (1H, d, J=1,4 Hz), 1,31 (6H, s).

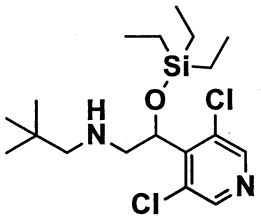
Bước 3: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-amin (A294)

Hỗn hợp vàng trong của 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (3,57 g, 11,11 mmol) trong DCM (37,0 mL) được cho thêm 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanal (11,11 mmol) trong DCM theo sau là AcOH (0,770 mL, 13,33 mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (3,53 g, 16,67 mmol). Hỗn hợp không đồng nhất màu vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 8 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $NaHCO_3$ (100 mL) bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu cam. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nút silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 20% EtOAc trong heptan để mang lại N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-amin (A294) (3,4393 g, 7,72 mmol, hiệu suất 69,5%) là dầu không màu, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (2H, s), 5,48 (1H, dd, J=7,7, 4,4 Hz), 3,27 (1H, dd, J=12,3, 8,4 Hz), 2,58-2,83 (3H, m), 1,25-1,44 (1H, m), 1,10 (6H, s), 0,85-0,94 (9H, m), 0,47-0,64 (6H, m); LCMS (ESI) m/z 445,1 $(M+H)^+$.

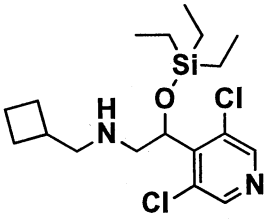
Các amin bậc hai sau đây được điều chế sử dụng quy trình tương tự như trong các ví dụ tham khảo được mô tả ở trên:



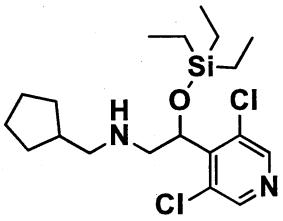
A2



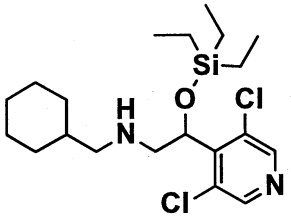
A3



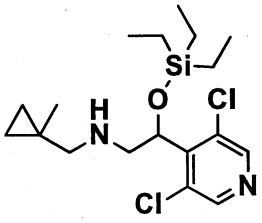
A4



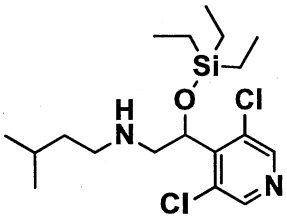
A5



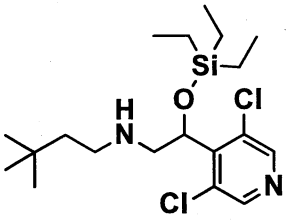
A6



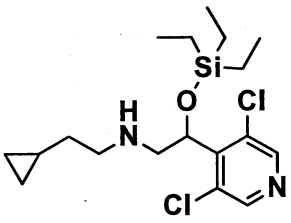
A7



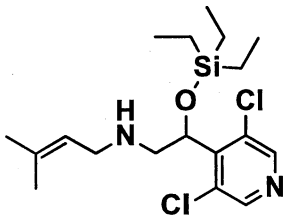
A8



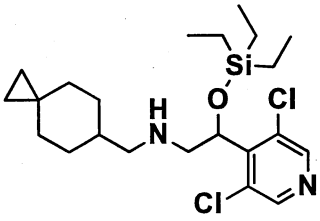
A9



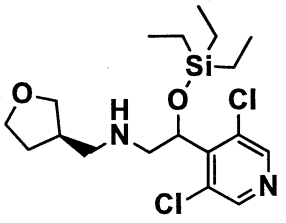
A10



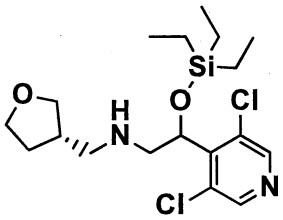
A11



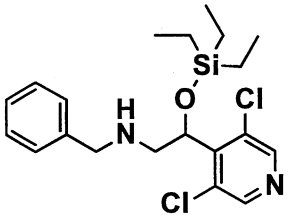
A13



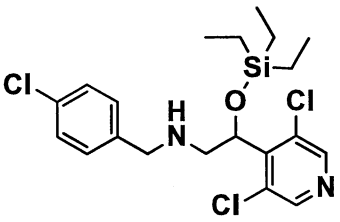
A14



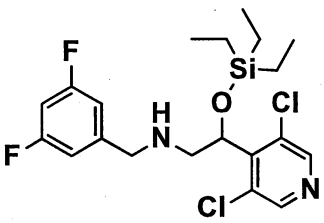
A15



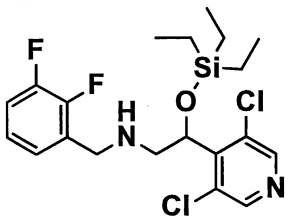
A16



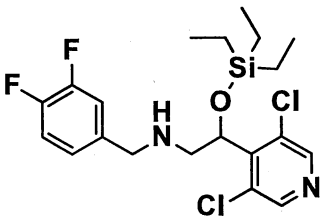
A17



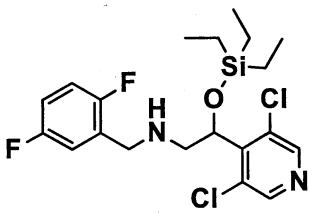
A18



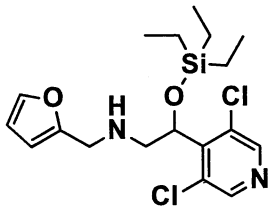
A19



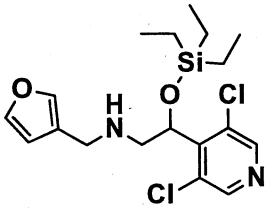
A20



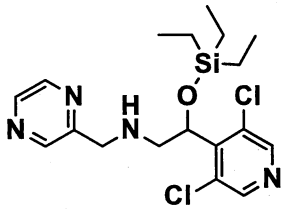
A21



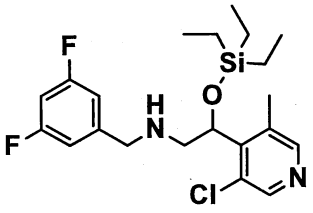
A22



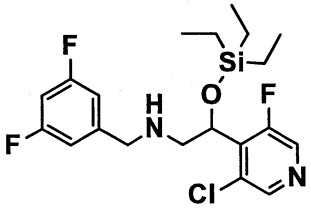
A23



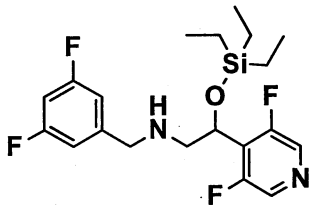
A24



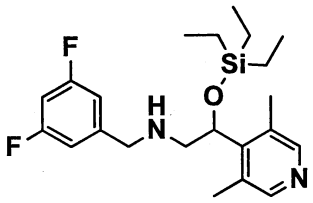
A25



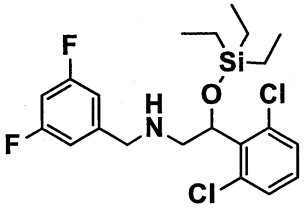
A26



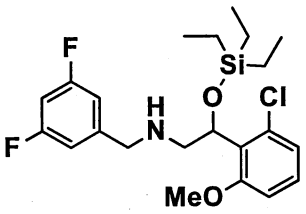
A27



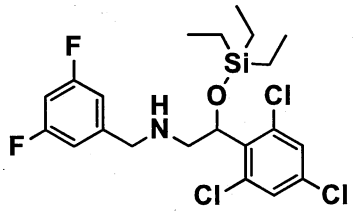
A28



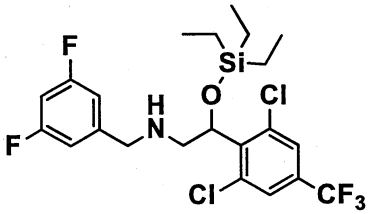
A29



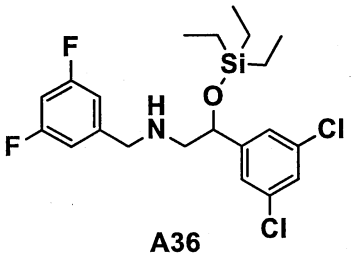
A30



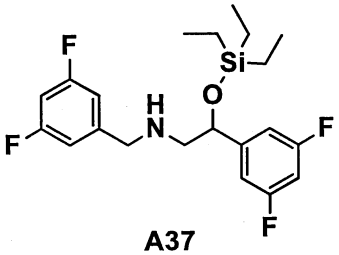
A32



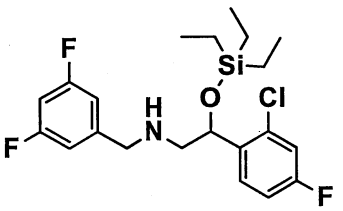
A33



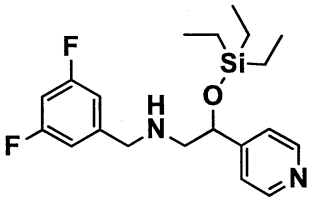
A36



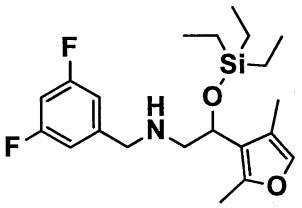
A37



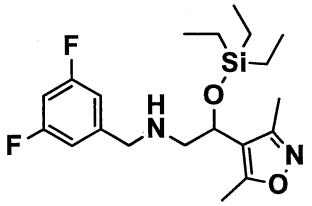
A38



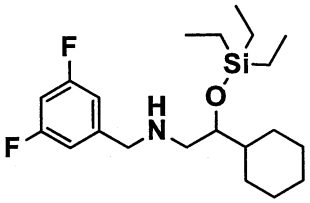
A39



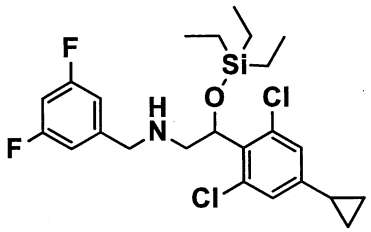
A40



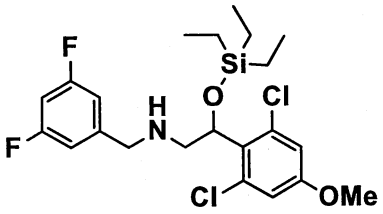
A41



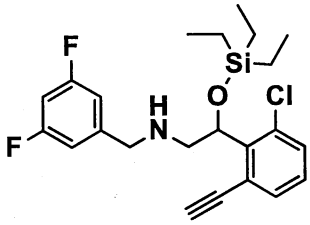
A42



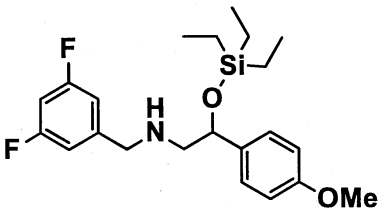
A43



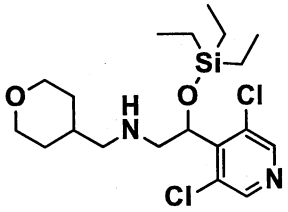
A44



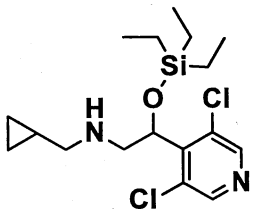
A45



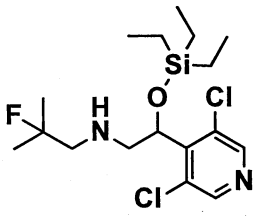
A46



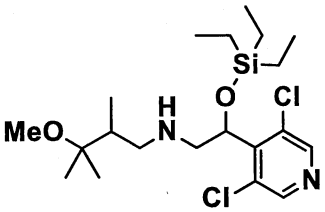
A48



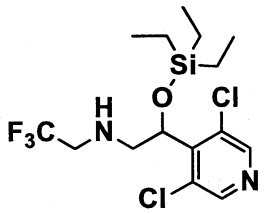
A49



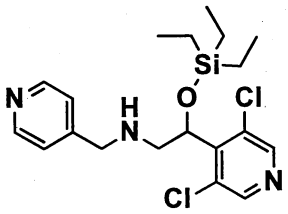
A50



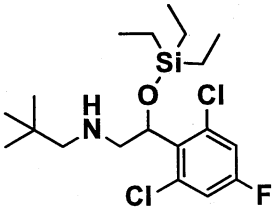
A51



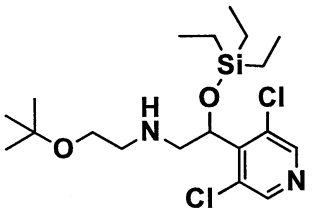
A52



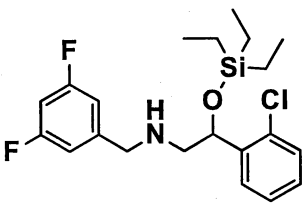
A53



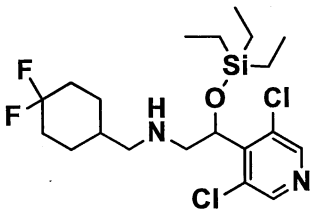
A54



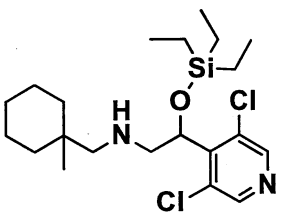
A55



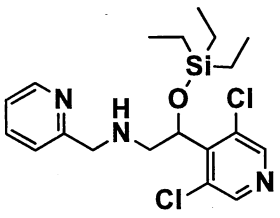
A60



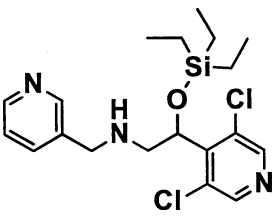
A61



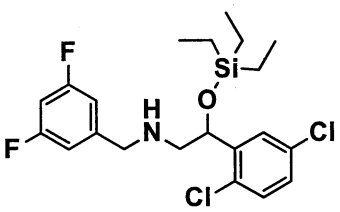
A62



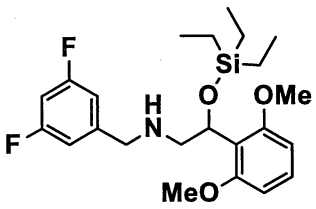
A63



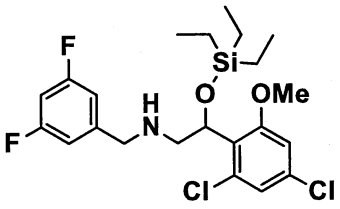
A64



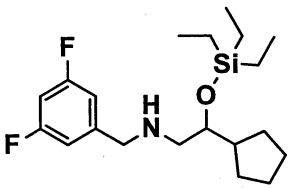
A65



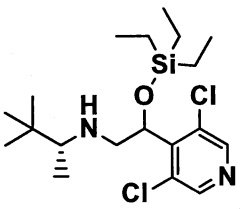
A67



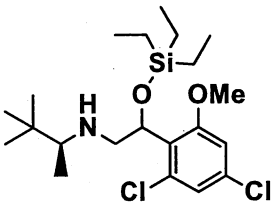
A69



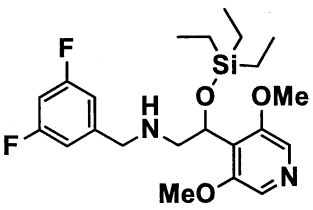
A70



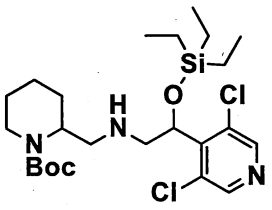
A71



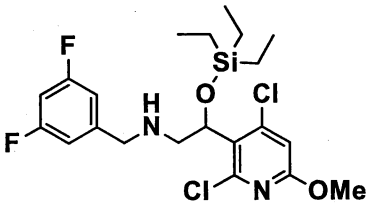
A72



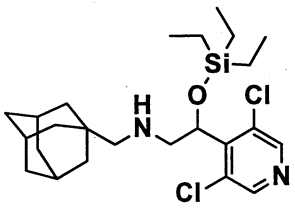
A73



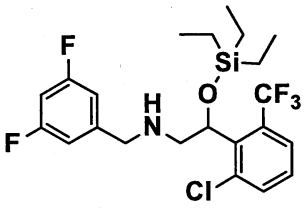
A74



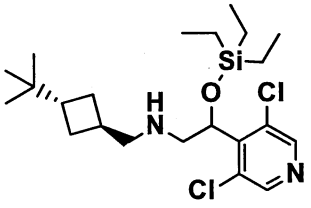
A76



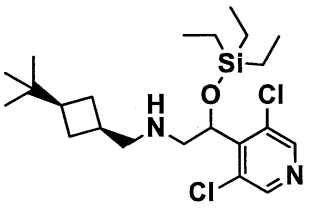
A77



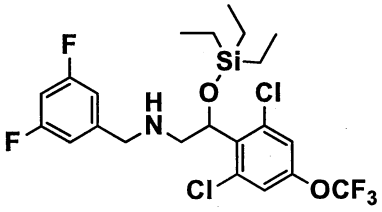
A79



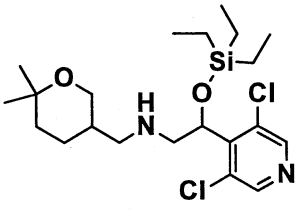
A80



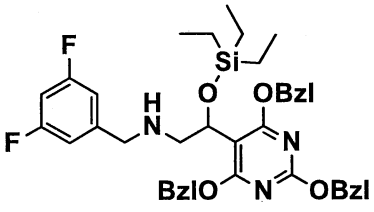
A81



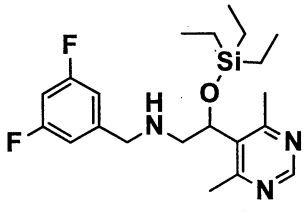
A82



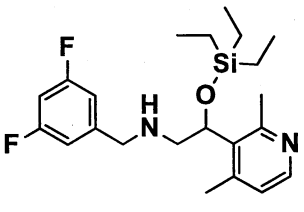
A83



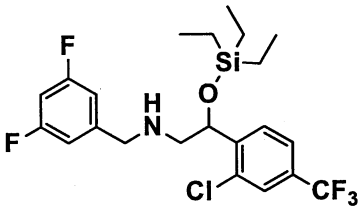
A85



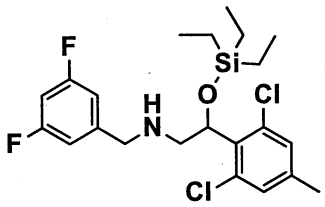
A87



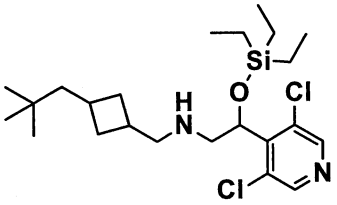
A88



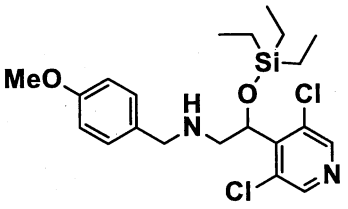
A89



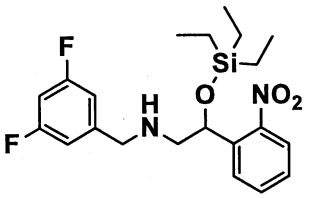
A90



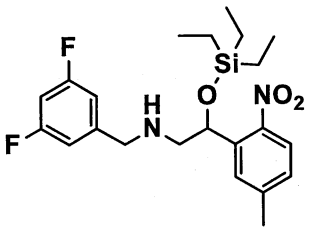
A95



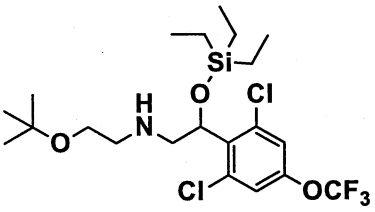
A96



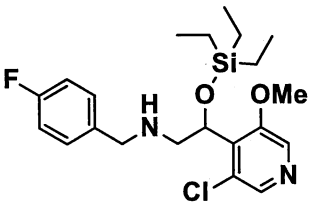
A97



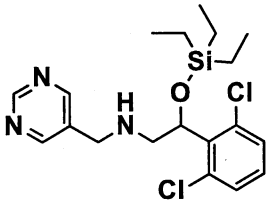
A98



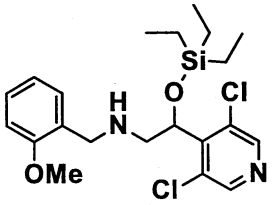
A99



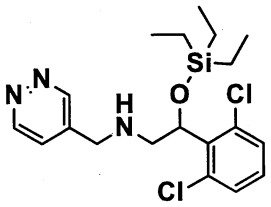
A100



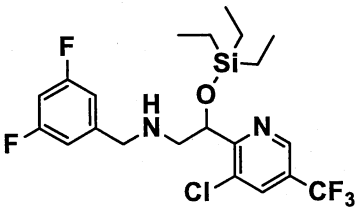
A101



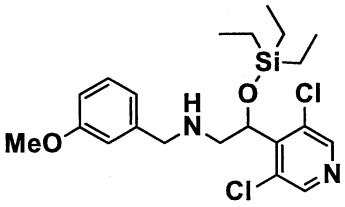
A102



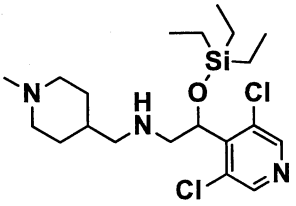
A104



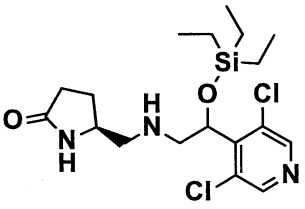
A105



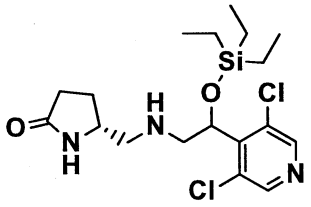
A106



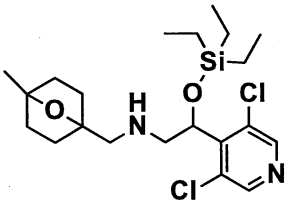
A107



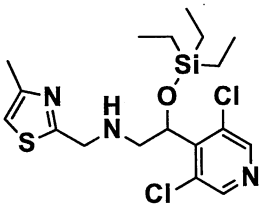
A108



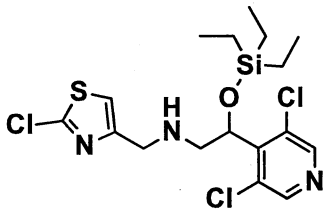
A109



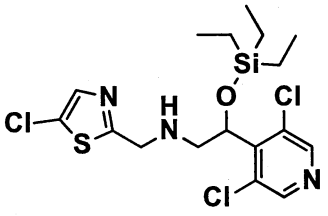
A110



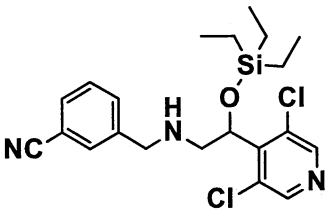
A113



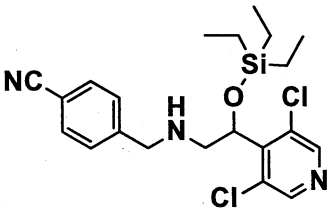
A114



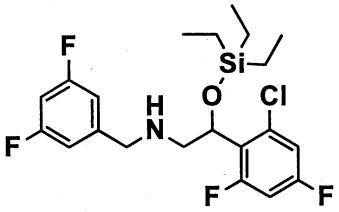
A115



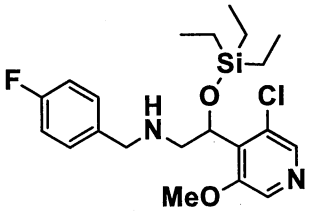
A116



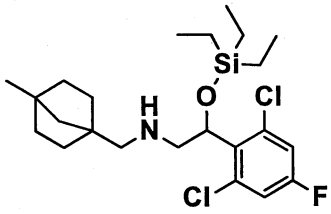
A117



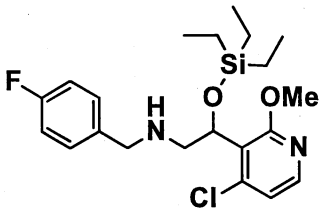
A120



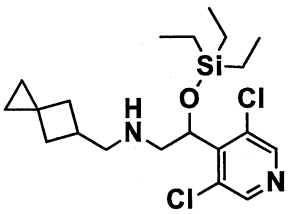
A121



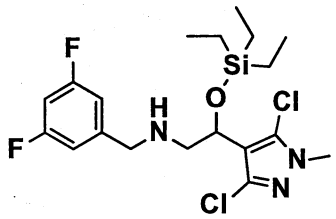
A123



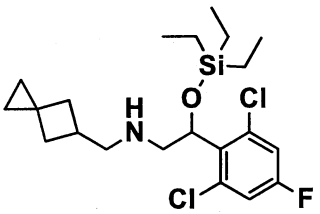
A125



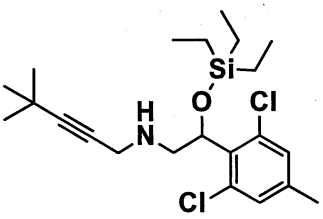
A126



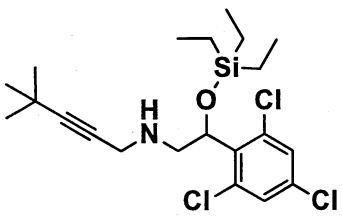
A127



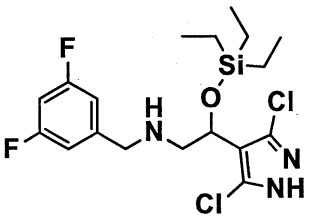
A128



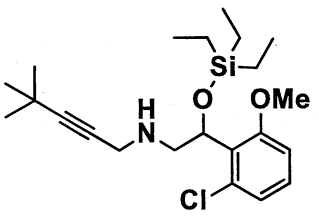
A129



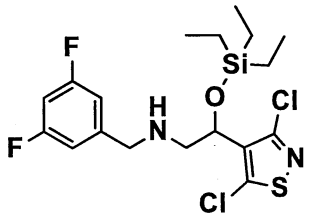
A130



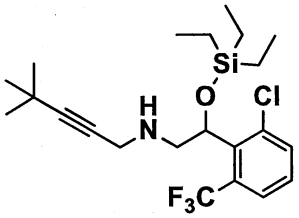
A131



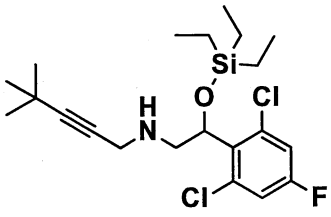
A132



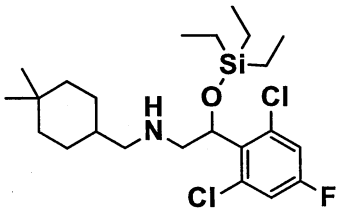
A133



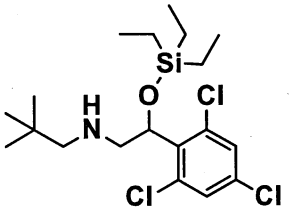
A134



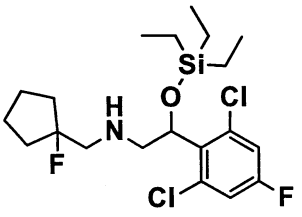
A135



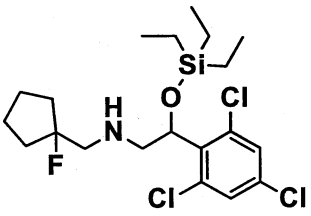
A136



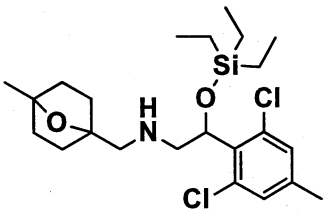
A137



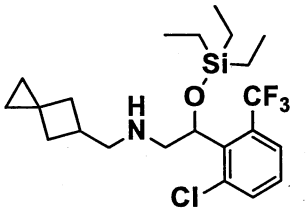
A138



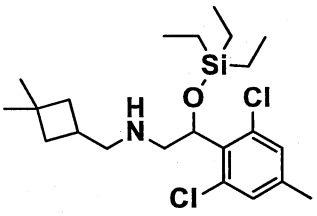
A139



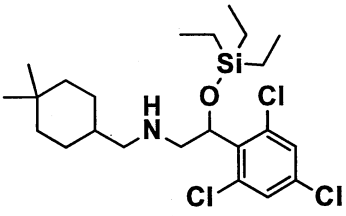
A140



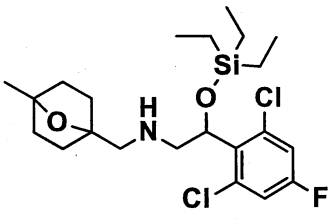
A142



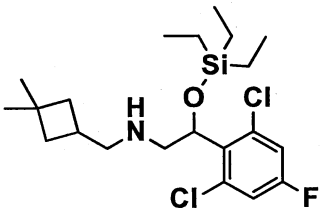
A143



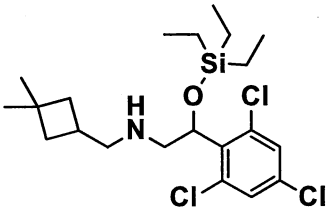
A144



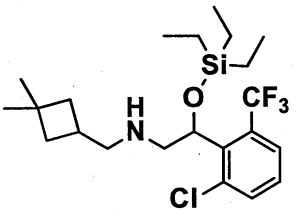
A145



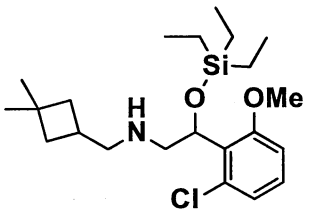
A146



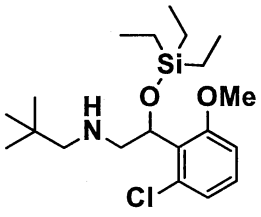
A147



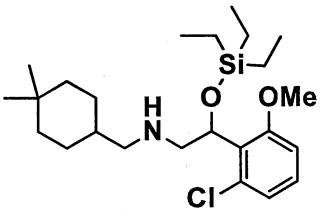
A148



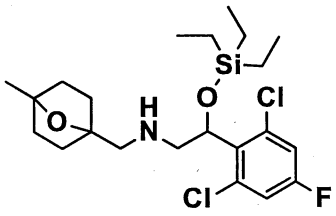
A149



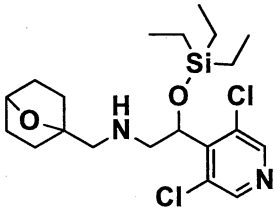
A150



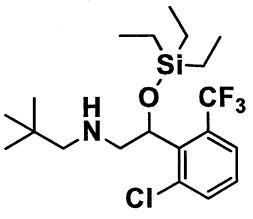
A151



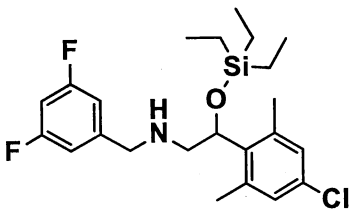
A152



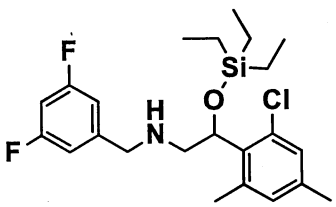
A153



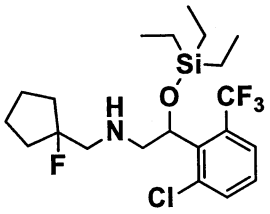
A154



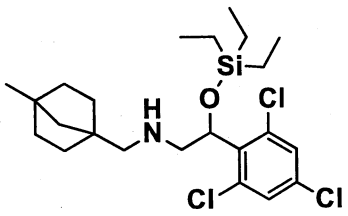
A155



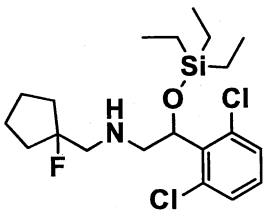
A156



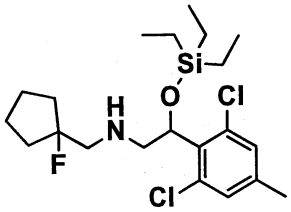
A157



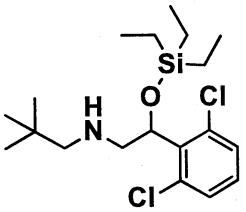
A158



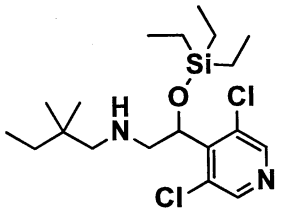
A159



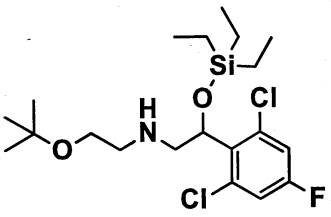
A160



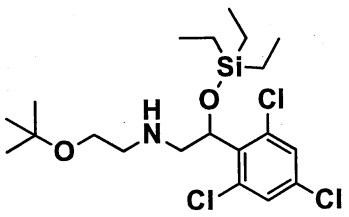
A161



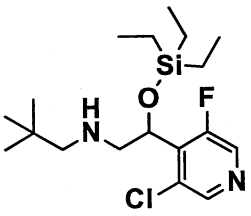
A162



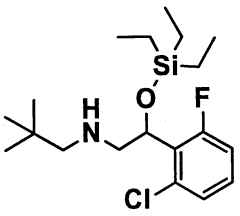
A163



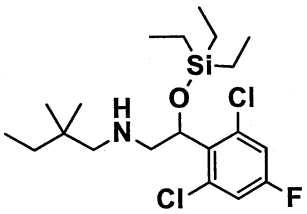
A164



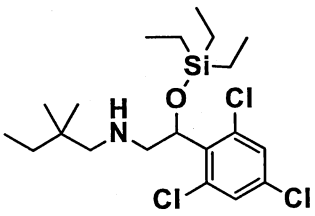
A165



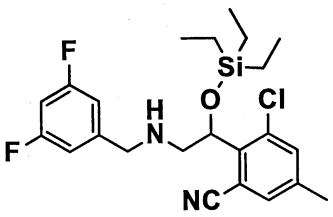
A166



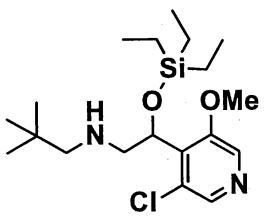
A167



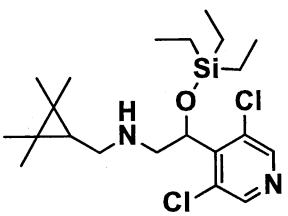
A168



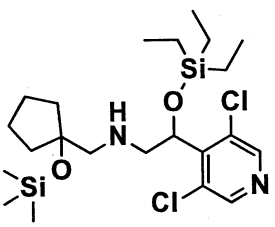
A169



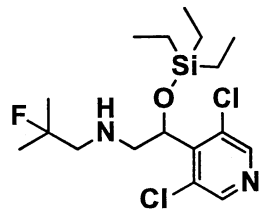
A170



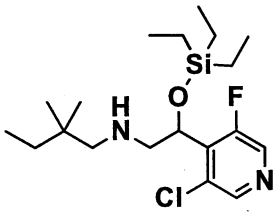
A171



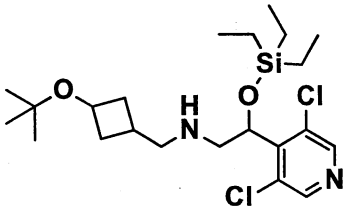
A172



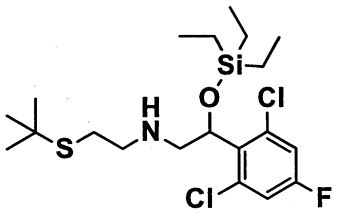
A173



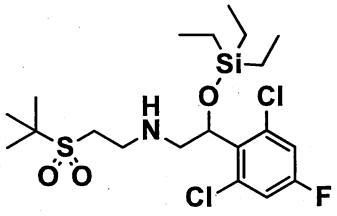
A174



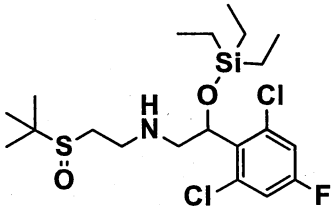
A175



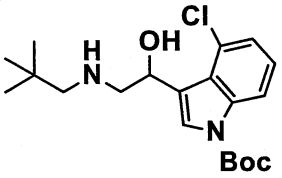
A176



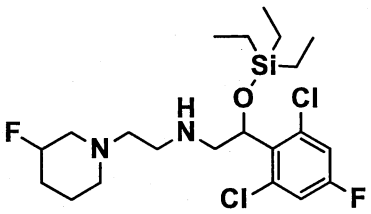
A177



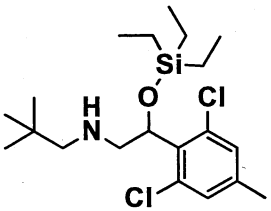
A178



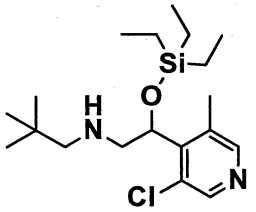
A179



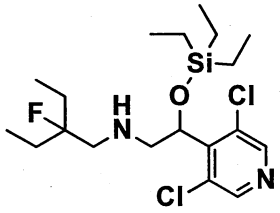
A180



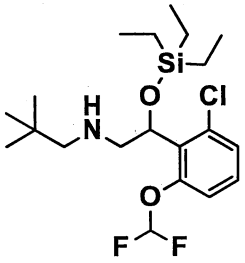
A181



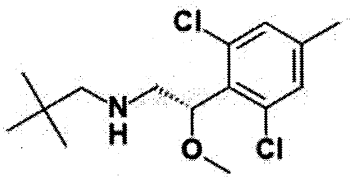
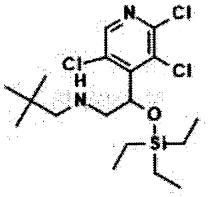
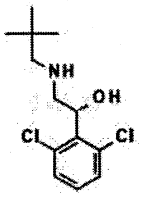
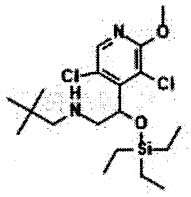
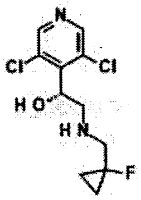
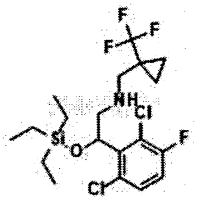
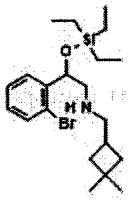
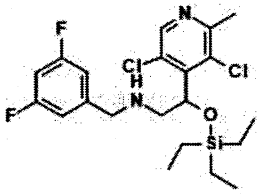
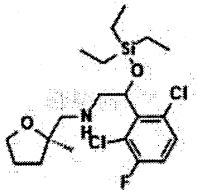
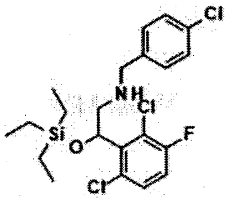
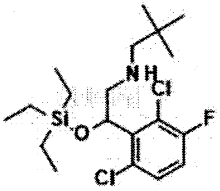
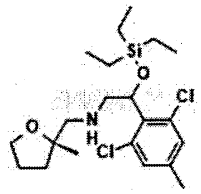
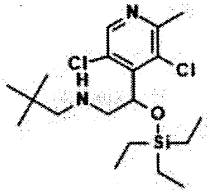
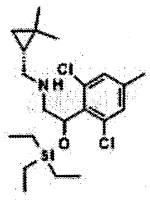
A182

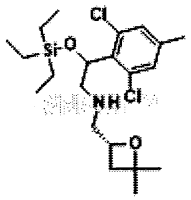
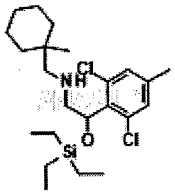
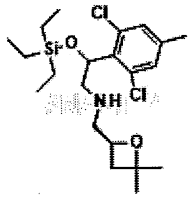
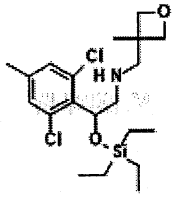
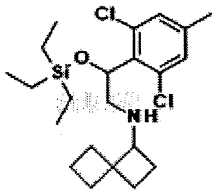
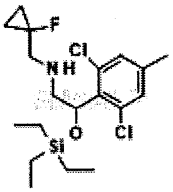
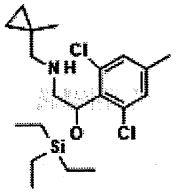
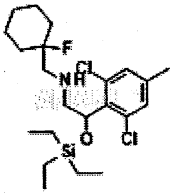
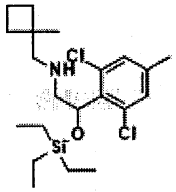
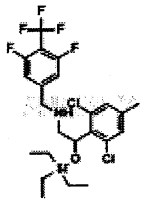
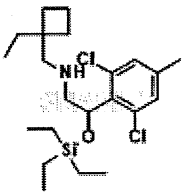
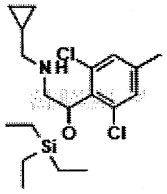
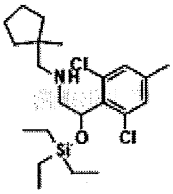
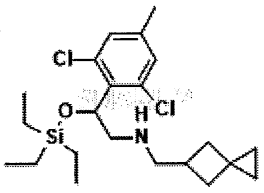


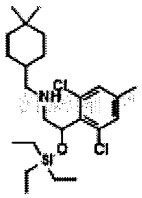
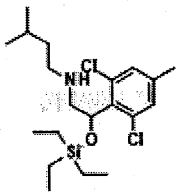
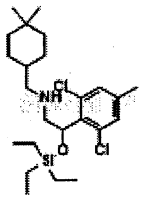
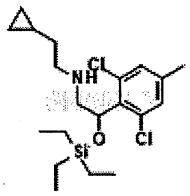
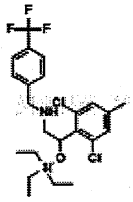
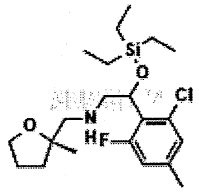
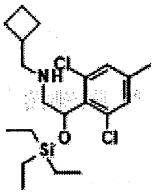
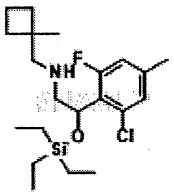
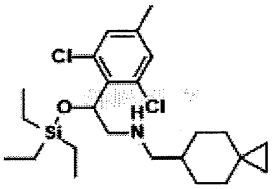
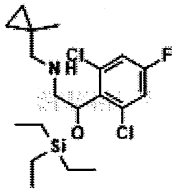
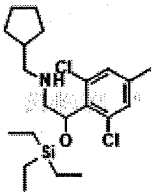
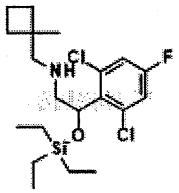
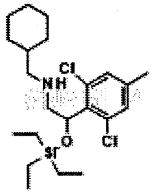
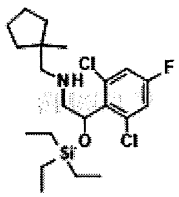
A183

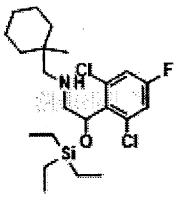
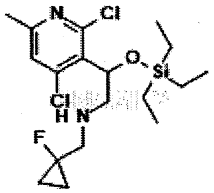
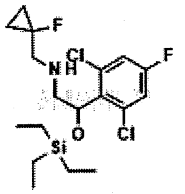
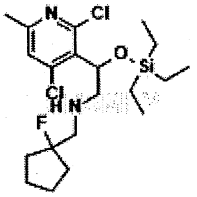
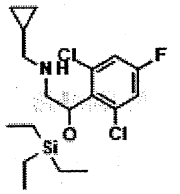
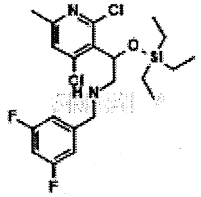
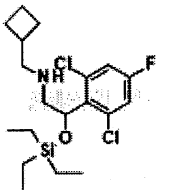
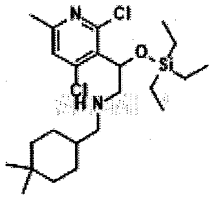
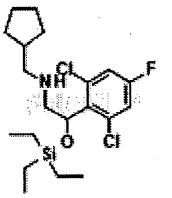
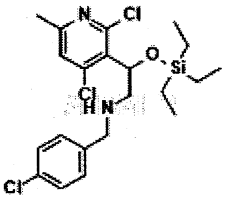
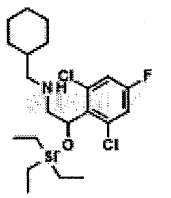
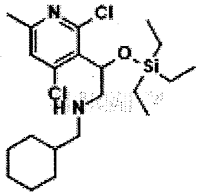
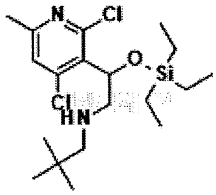
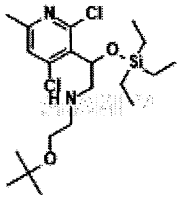


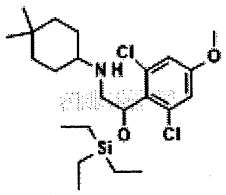
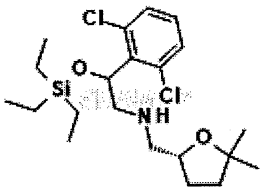
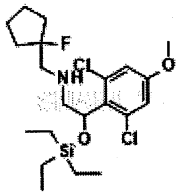
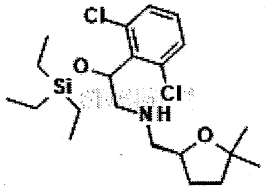
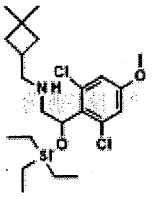
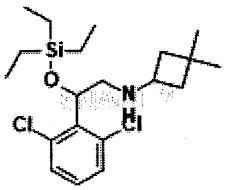
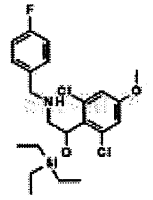
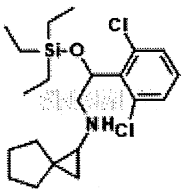
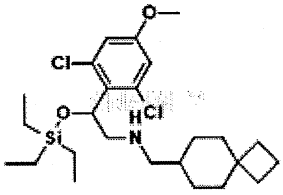
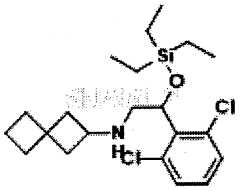
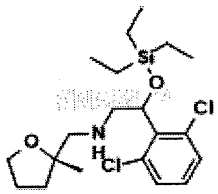
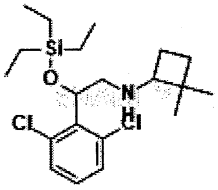
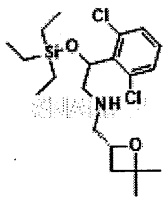
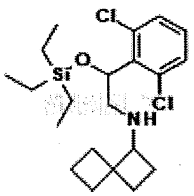
A184

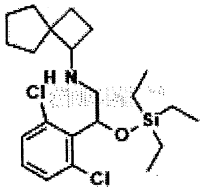
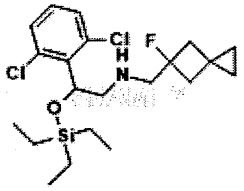
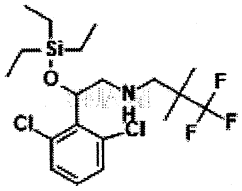
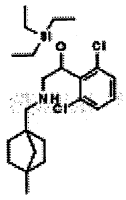
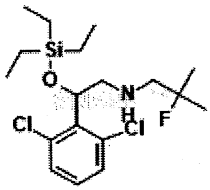
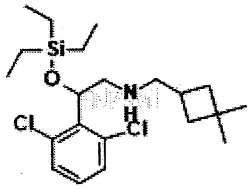
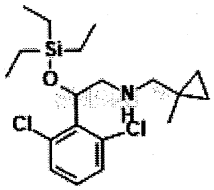
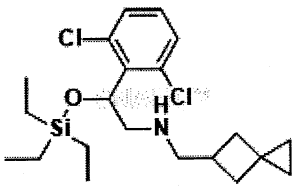
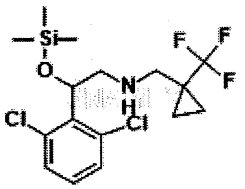
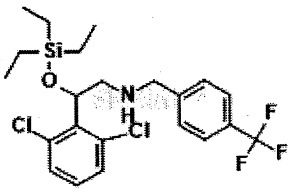
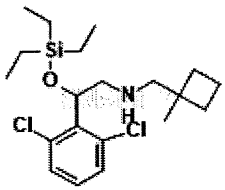
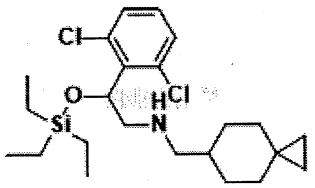
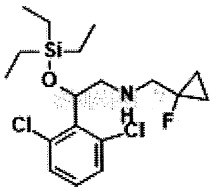
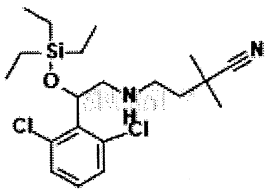
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A185		A192	
A186		A193	
A187		A194	
A188		A195	
A189		A196	
A190		A197	
A191		A198	

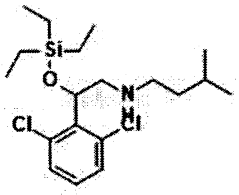
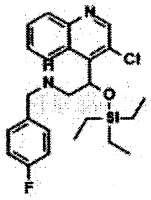
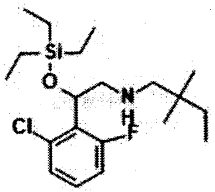
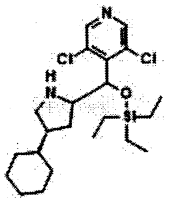
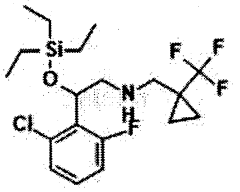
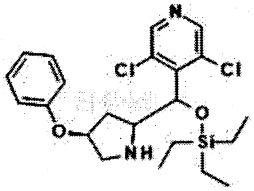
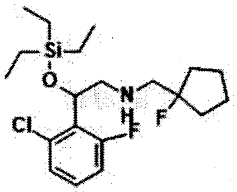
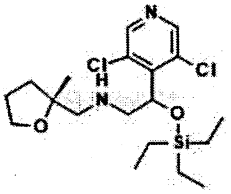
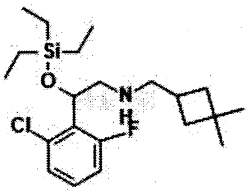
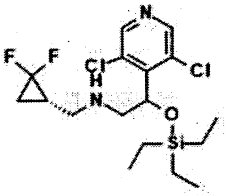
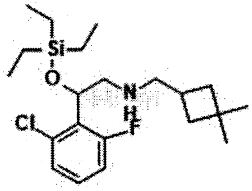
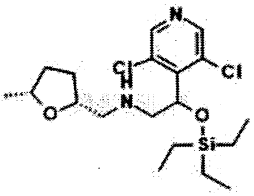
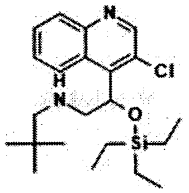
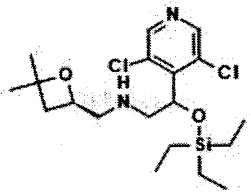
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A199		A206	
A200		A207	
A201		A208	
A202		A209	
A203		A210	
A204		A211	
A205		A212	

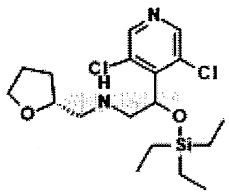
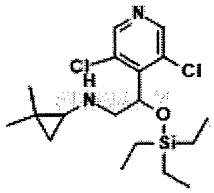
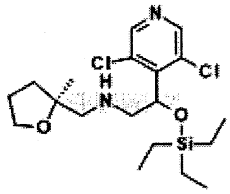
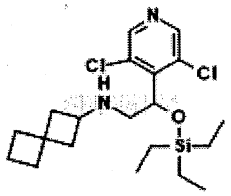
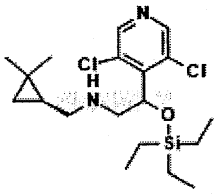
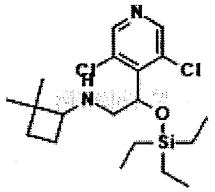
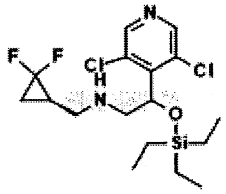
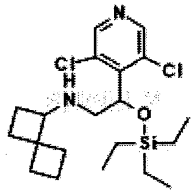
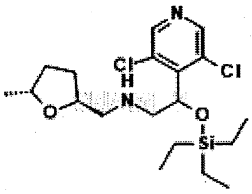
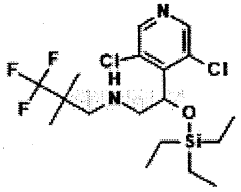
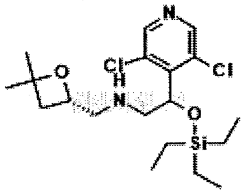
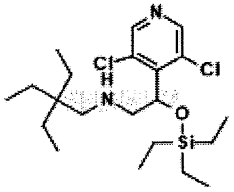
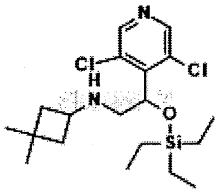
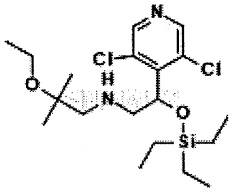
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A213		A220	
A214		A221	
A215		A222	
A216		A223	
A217		A224	
A218		A225	
A219		A226	

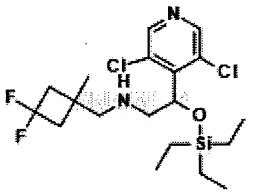
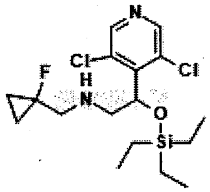
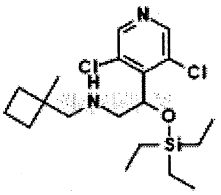
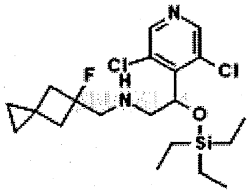
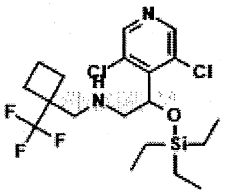
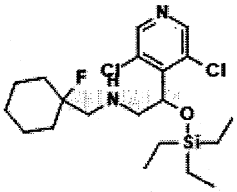
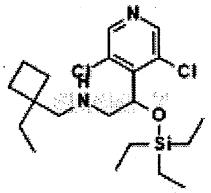
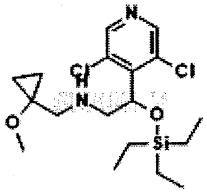
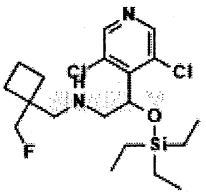
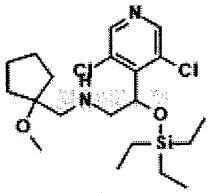
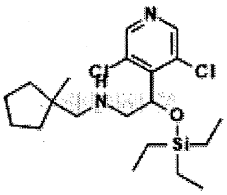
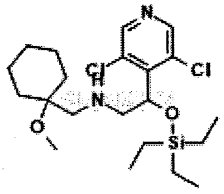
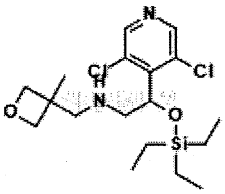
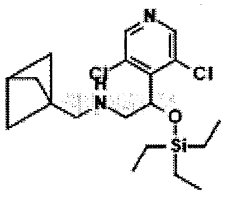
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A227		A234	
A228		A235	
A229		A236	
A230		A237	
A231		A238	
A232		A239	
A233		A240	

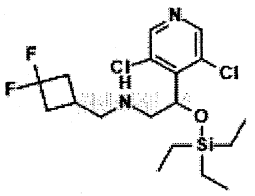
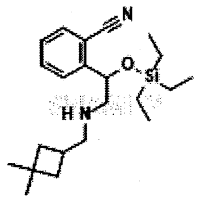
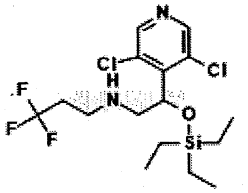
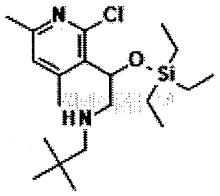
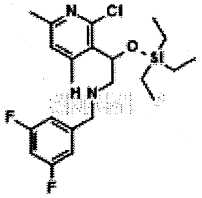
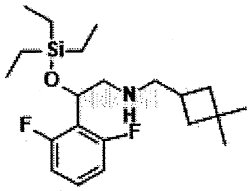
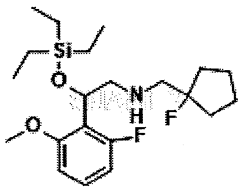
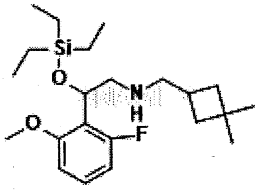
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A241		A248	
A242		A249	
A243		A250	
A244		A251	
A245		A252	
A246		A253	
A247		A254	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A255		A262	
A256		A263	
A257		A264	
A258		A265	
A259		A266	
A260		A267	
A261		A268	

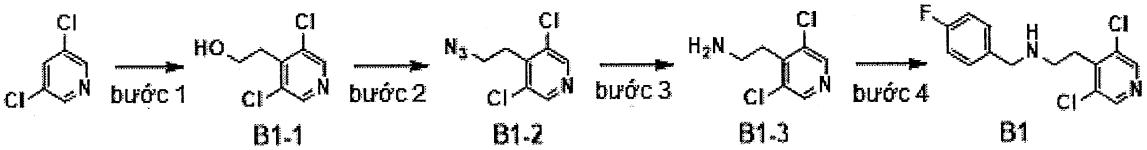
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A269		A276	
A270		A277	
A271		A278	
A272		A279	
A273		A280	
A274		A281	
A275		A282	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A283		A290	
A284		A291	
A285		A292	
A286		A293	
A287		A294	
A288		A295	
A289		A296	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A297		A304	
A298		A305	
A299		A306	
A300		A307	
A301		A308	
A302		A309	
A303		A310	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
A311		A318	
A312			
A313			
A314			
A315			
A316			
A317			

[Ví dụ tham khảo B1]



Bước 1: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)etanol (B1-1)

Dung dịch của 3,5-diclopyridin (4 g, 27 mmol) trong THF (70 mL) được cho thêm LDA (1,8 M trong THF/heptan/etylbenzen, 22,0 mL, 39,6 mmol) ở -78°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, và sau đó etylen oxit (1,2 M trong THF, 25 mL, 30 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng cách cho thêm dung dịch NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 lần) và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất B1-1(3,1 g, 60%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: 4-(2-azidoetyl)-3,5-diclopyridin (B1-2)

Dung dịch của hợp chất B1-1 (3,1 g, 16,2 mmol) trong THF (60 mL) được cho thêm DIAD (6,3 mL, 32 mmol), triphenylphosphin (8,52 g, 32,5 mmol) và DPPA (6,98 mL, 32,5 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng cách cho thêm nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 2) và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất B1-2 (2,4 g, 68%) là dầu màu vàng.

Bước 3: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)etanamin (B1-3)

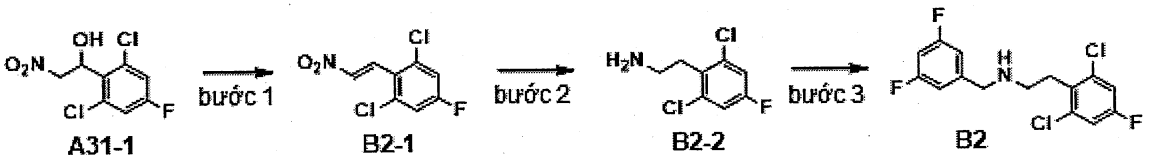
Dung dịch của hợp chất B1-2 (2,4 g, 11,1 mmol) trong THF (25 mL) được cho thêm triphenylphosphin (2,9 g, 22,1 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó nước (2,5 mL) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần dần đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng cách cho thêm 2 M HCl (10 mL) ngậm nước và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp nước được rửa bằng EtOAc x 3, và sau đó được bazơ hóa bằng 2 M NaOH ngậm nước đến pH 12. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối

(x 2) và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sấy khô dung dịch trong châm không để tạo thành hợp chất B1-3 (1,9 g, 90%) là chất rắn màu trắng.

Bước 4: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(4-flobenzyl)etanamin (B1)

Dung dịch của hợp chất B1-3 (2,9 g, 15,2 mmol) trong MeOH (30 mL) được cho thêm 4-flobenzaldehyt (1,89 g, 15,2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và $NaBH_4$ (1,16 g, 30,4 mmol) được cho thêm từ từ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối hai lần và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất B1 (3,4 g, 75%) là chất rắn màu vàng.

[Ví dụ tham khảo B2]



Bước 1: 1,3-diclo-5-flo-2-(2-nitrovinyl)benzen (B2-1)

Dung dịch của hợp chất A31-1 (1,3 g, 5,1 mmol) trong dioxan (10 mL) đã được khuấy được cho thêm 6 M HCl (20 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaOH 10% và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B2-1 (0,22 g, 18%) là dầu không màu.

Bước 2: 2-(2,6-diclo-4-flophenyl)etanamin (B2-2)

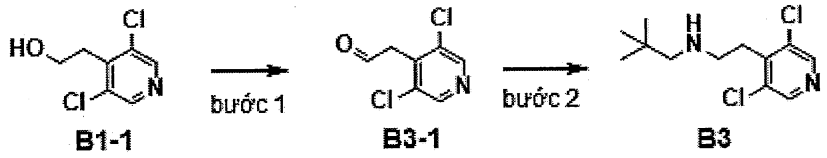
Dung dịch của $LiBH_4$ (3,0 M, 4,2 mL, 12,5 mmol) trong THF (5 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt TMS-Cl (3,2 mL, 25,2 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Khí N_2 được nổi

bọt qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút để loại bỏ trimetylsilan còn lại mà đã được tạo ra. Dung dịch của hợp chất B2-1 (0,22 g, 3,1 mmol) trong THF (2 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng và sau đó được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được làm mát cẩn thận bằng MeOH (10 mL). Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần dư được chia phần giữa 20% KOH (10 mL) và DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B2-2 (0,21 g, 99%) là dầu không màu.

Bước 3: 2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-N-(3,5-diflobenzyl)etanamin (B2)

Hợp chất B2 (0,21 g, 69%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất B2-2 (0,19 g, 0,91 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (0,1 mL, 0,91 mmol) và $NaBH_4$ (70 mg, 1,8 mmol) trong MeOH (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo B1, nước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,13-7,05 (m, 2H), 6,87-6,59 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,12-2,80 (m, 4H).

[Ví dụ tham khảo B3]



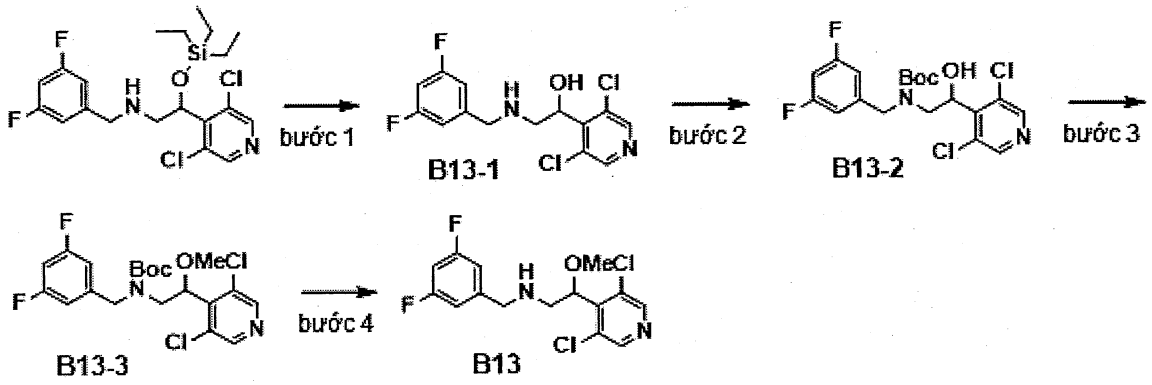
Bước 1: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)axetaldehyt (B3-1)

Hợp chất B1-1 (1,0 g, 5,21 mmol) được hòa tan trong DCM (26,0 mL) và periodinan Dess-Martin (2,43 g, 5,73 mmol) được cho thêm. Dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 50 mL $Na_2S_2O_3$ 5%, lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cột 40 g) sử dụng 0-100 % EtOAc trong heptan để mang lại hợp chất B3-1 (750 mg, 3,95 mmol, hiệu suất 76 %). LC/MS (ESI+) m/z = 189,9 $(M+H)^+$.

Bước 2: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (B3)

Hợp chất B3-1 (0,65 g, 3,42 mmol) được hòa tan trong DCM (17 mL) dưới môi trường khí trơ, sau đó 2,2-dimetylpropan-1-amin (0,605 mL, 5,13 mmol) được cho thêm theo sau là glacial AcOH (0,198 mL, 3,42 mmol). Dung dịch được khuấy trong 15 phút và sau đó $NaBH(OAc)_3$ (1,450 g, 6,84 mmol) được cho thêm. Dung dịch được làm mát bằng 15 mL $NaHCO_3$ bão hòa và được khuấy trong 45 phút. Lớp hữu cơ được tách và được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cột 40 g) sử dụng 0-100 % EtOAc trong heptan để mang lại hợp chất B3 (775 mg, 2,97 mmol, hiệu suất 87%). LC/MS (ESI+) m/z = 261,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo B13]



Bước 1: 1-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((3,5-diflobenzyl)amin)etanol (B13-1)

Dung dịch 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (0,2 g, 0,44 mmol) trong THF (5 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt TBAF (1,0 M trong THF, 0,9 mL, 0,88 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp được để ấm từ 0°C lên đến nhiệt độ phòng trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2×20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL) và được sấy khô trên Na_2SO_4 khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất B13-1 (0,2 g, thô) là chất gôm màu nâu.

Bước 2: tert-butyl (2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamat (B13-2)

Dung dịch của hợp chất B13-1 (0,2 g, 0,6 mmol) trong DCM/nước (4:1,

5 mL) đã được khuấy được cho thêm $NaHCO_3$ (0,1 g, 1,2 mmol) và $(Boc)_2O$ (0,19 g, 0,9 mmol) trong DCM (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B13-2 (0,17 g, 65%) là dầu không màu.

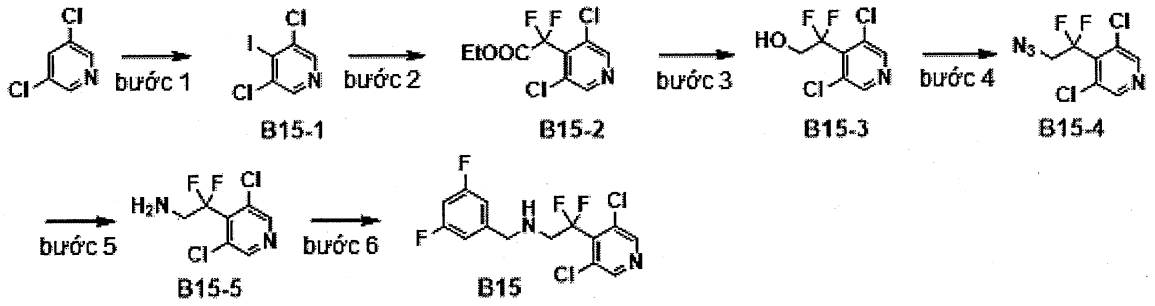
Bước 3: tert-butyl (2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-metoxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamat (B13-3)

Dung dịch của hợp chất B13-2 (0,1 g, 0,2 mmol) trong THF (5 mL) đã được khuấy được cho thêm NaH (14 mg, 0,5 mmol) theo sau là MeI (44 µL, 0,7 mmol) được thêm nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B13-3 (0,11 g, 99%) là dầu không màu.

Bước 4: tert-butyl 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2-metoxyetanamin (B13)

Dung dịch của hợp chất B13-3 (0,28 g, 0,6 mmol) trong dioxan (5 mL) đã được khuấy được cho thêm 4 M HCl (trong dioxan, 1,9 mL, 7,4 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất B13-3 (0,1 g, 48%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,45 (s, 2H), 6,90-6,63 (m, 3H), 5,14 (dd, J = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,78 (dd, J = 12,6, 4,1 Hz, 1H).

[Ví dụ tham khảo B13]



Bước 1: 3,5-diclo-4-iodopyridin (B15-1)

Dung dịch của 3,5-diclopyridin (3,0 g, 20,4 mmol) trong THF (15 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt LDA (2,0 M dung dịch trong THF/heptan/etylbenzen, 12,14 mL, 24,4 mmol) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch iot (2,7 g, 21,4 mmol) trong THF (10 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp nói trên. Khi việc cho thêm hoàn tất, hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (40 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất B15-1 (3,2 g, 57%) là chất gôm màu vàng.

Bước 2: etyl-2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloaxetat (B15-2)

Hỗn hợp của hợp chất B15-1 (530 mg, 0,83 mmol), etyl 2-bromo-2,2-difloaxetat (0,12 mL, 1,38 mmol) và Cu (800 mg, 12,5 mmol) trong DMSO (10 mL) được đun nóng đến 55°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và được làm mát bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B15-2 (315 mg, 60%) là chất gôm màu nâu hơi vàng.

Bước 3: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloetanol (B15-3)

Dung dịch của hợp chất B15-2 (315 mg, 1,16 mmol) trong EtOH (10 mL) được cho thêm từng phần $NaBH_4$ dạng rắn (16,2 mg, 1,74 mmol) ở 0 °C.

Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 55% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B15-3 (180 mg, 44%) là chất gôm không màu.

Bước 4: 4-(2-azido-1,1-difloetyl)-3,5-diclopyridin (B15-4)

Dung dịch của hợp chất B15-3 (140 mg, 0,72 mmol) trong THF (5 mL) đã được khuấy được cho thêm DIAD (0,31 mL, 1,60 mmol), DPPA (0,34 mL, 1,60 mmol) và PPh_3 (420 mg, 1,60 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B15-4 (80 mg, 55%) là chất gôm màu vàng.

Bước 5: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloetanamin (B15-5)

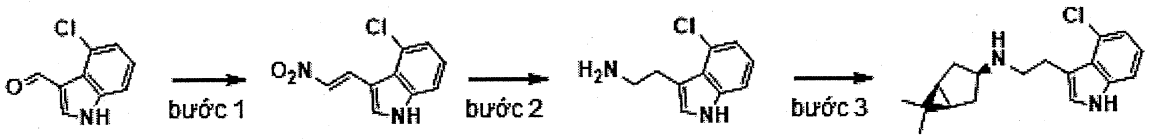
Dung dịch của hợp chất B15-4 (80 mg, 0,31 mmol) trong EtOAc (2 mL) đã được khuấy được cho thêm $(CH_3)_3P$ (0,47 mL, 0,47 mmol) và H_2O (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và được rửa bằng nước (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất B15-5 (60 mg) là chất gôm màu vàng. Phần dư thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6: 2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-N-(3,5-diflobenzyl)-2,2-difloetanamin (B15)

Hỗn hợp của hợp chất B15-5 (113 mg, 0,49 mmol), 3,5-diflobenzaldehyt (70 mg, 0,49 mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (316 mg, 1,49 mmol) trong DCM được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng

nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất B15 (66 mg, 38%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,54-8,53 (m, 2H), 6,73-6,66 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,36-3,45 (t, J = 28,7 Hz, 2H); LCMS (APCI): 353 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo B19]



B19-1 B19-2 B19

Bước 1: (E)-4-cloro-3-(2-nitrovinyl)-1H-indol (B19-1)

Hỗn hợp của 4-cloindol-3-cacbaldehyt (314 mg, 1,75 mmol) và amoni axetat (404 mg, 5,25 mmol) trong nitrometan (6 mL) được khuấy ở 100 °C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (50-100% EtOAc/heptan) để mang lại hợp chất B19-1 (224 mg, 58%) là chất rắn màu cam.

Bước 2: 2-(4-cloro-1H-indol-3-yl)etanamin (B19-2)

Dung dịch của hợp chất B19-1 (1,46 g, 6,56 mmol) trong THF (25 mL) được cho thêm vào huyền phù của lithi nhôm hydrua (995 mg, 26,2 mmol) trong THF (50 mL) đã được khuấy ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ và được để lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm mát bằng cách thêm nước nhỏ giọt vào (1,3 mL), theo sau là NaOH ngậm nước 15% (1,3 mL), được theo sau nữa là nước (3,25 mL). Sau khi khuấy mạnh trong 14 giờ, hỗn hợp được lọc qua Xelit và chất lọc được cô đặc. Phần dư được hòa tan bằng EtOAc và sau đó được chiết bằng 2 N HCl ngậm nước (2 x 20 mL). Lớp nước được hóa hợp được bazơ hóa bằng cách thêm 5 N NaOH ngậm nước và được

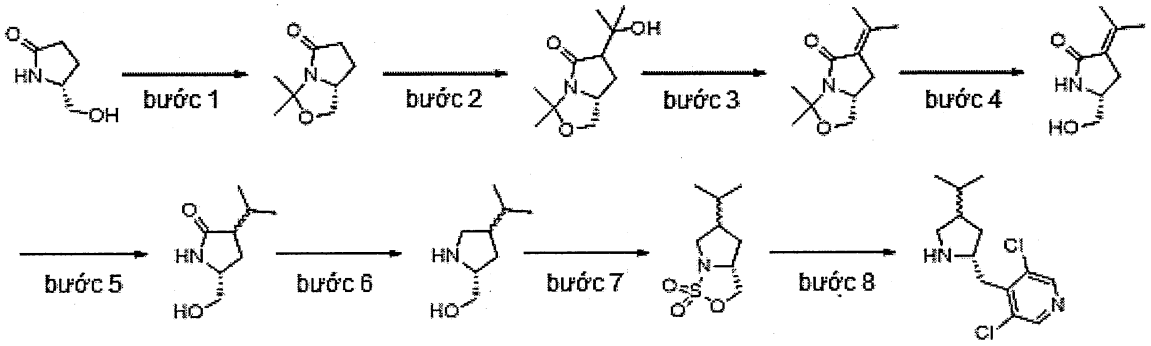
chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất B19-2 (1,02 g, 80%) là xi rô màu đỏ đậm.

Bước 3: (1R,3r,5S)-N-(2-(4-cloro-1H-indol-3-yl)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (B19)

Hợp chất B19 (22 mg, 14%) thu được từ phản ứng của hợp chất B19-2 (100 mg, 0,514 mmol), hợp chất C22-5 (128 mg, 1,03 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (326 mg, 1,54 mmol) và AcOH (0,108 mL, 2,05 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.09 (1H, br s), 7,26-7,22 (1H, m), 7,07-7,05 (3H, m), 3,57-3,47 (1H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,17-2,10 (2H, m), 1,03-0,93 (10H, m).

[Ví dụ tham khảo B50]

3,5-diclo-4-(((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (B50)



Bước 1: (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one

Phản ứng được trang bị thiết bị Dean-Stark sau đó 2,2-dimetoxypropan (17,09 mL, 139 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp của (R)-(-)-5-(hydroxymetyl)-2-pyrrolidinon (5,353 g, 46,5 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,126 g, 0,662 mmol) trong toluen (100 mL) đã được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1,5 giờ và được để khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi để mang lại (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (7.22 g, hiệu suất 100%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18 (tt, J=8,8, 6,2

Hz, 1H), 4,00 (dd, J=8,1, 5,8 Hz, 1H), 3,40 (t, J=8,6 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J=16,4, 12,1, 8,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, J=16,3, 9,1 Hz, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,73 (tt, J=12,1, 8,9 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), m/z (ESI, +ve) 156 (M+H).

Bước 2: (7aR)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one

Dung dịch của (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (6,68 g, 43,0 mmol) trong THF (100 mL) đã được làm lạnh đến -78 °C, được cho thêm lithi

diisopropylamit, 2,0 M dung dịch trong THF/heptan/etylbenzen (43,0 mL, 86 mmol) và được khuấy ở -78 °C trong 1giờ. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng axeton 99,8% siêu khô, acroseal (6,32 mL, 86 mmol) ở -78 °C và sau đó được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc để mang lại (7aR)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (6,088 g, 28,5 mmol, hiệu suất 66,3%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,50 (s, 1H), 4,07 - 4,18 (m, 1H), 3,98 (dd, J=8,0, 5,7 Hz, 1H), 3,32 - 3,35 (m, 1H), 2,50 - 2,56 (m, 1H), 2,22 (ddd, J=13,4, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 1,83 (ddd, J=13,3, 10,4, 7,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), m/z (ESI, +ve) 214 (M+H).

Bước 3: (R)-3,3-dimetyl-6-(propan-2-yliden)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one

Dung dịch của (7aR)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo -[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (5,06 g, 23,73 mmol) trong DCM (50 mL) ở nhiệt độ phòng được cho thêm metansulfonyl clorua (2,75 mL, 35,6 mmol) theo sau là trietylamin (16,50 mL, 119 mmol) và sau đó được đun nóng ở 55 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng metansulfonyl clorua (2,75 mL, 35,6 mmol) bổ sung và được đun nóng trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được để lạnh đến nhiệt độ phòng, được làm mát bằng nước (50

mL) và được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại (R)-3,3-dimetyl-6-(propan-2-yliden)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one thô là dầu màu nâu, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. m/z (ESI, +ve) 196 (M+H).

Bước 4: (R)-5-(hydroxymetyl)-3-(propan-2-yliden)pyrrolidin-2-one

Dung dịch của (R)-3,3-dimetyl-6-(propan-2-yliden)tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (4,63 g, 23,73 mmol) trong MeOH (50 mL) ở nhiệt độ phòng được cho thêm axit p-toluensulfonic monohydrat (0,451 g, 2,373 mmol) và sau đó được đun nóng ở 60 °C trong 45 phút. Dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký thông qua cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (80 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 10% MeOH trong DCM để mang lại (R)-5-(hydroxymetyl)-3-(propan-2-yliden)pyrrolidin-2-one (2,223 g, 14,32 mmol, hiệu suất 60,4%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60 (br, s,, 1H), 3,74 (td, J=8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J=11,1, 3,6 Hz, 1H), 3,44 (dd, J=11,1, 7,3 Hz, 1H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,81 (dd, J=16,5, 8,7 Hz, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), m/z (ESI, +ve) 156 (M+H).

Bước 5: (5R)-5-(hydroxymetyl)-3-isopropylpyrrolidin-2-one

Hỗn hợp của (R)-5-(hydroxymetyl)-3-(propan-2-yliden)pyrrolidin-2-one (2,223 g, 14,32 mmol) và platin (iv) oxit (0,325 g, 1,432 mmol) trong EtOAc (40 mL)/MeOH (4 mL) ở nhiệt độ phòng được khuấy trong lò phản ứng chịu được áp suất trong H_2 (28 psi đến 2 psi) qua đêm. Hỗn hợp thu được được lọc qua miếng xelit, được rửa bằng EtOAc, và được cô đặc để mang lại (5R)-5-(hydroxymetyl)-3-isopropylpyrrolidin-2-one (2,251 g, 14,32 mmol, hiệu suất 90%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,56-6,71 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 3,37-3,53 (m, 1H), 2,48 (td, J=9,9, 4,5 Hz, 2H), 2,14-2,27 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 1H), 1,50 (ddd, J=12,7, 10,7, 8,3 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 3H), m/z (ESI, +ve) 158 (M+H).

Bước 6: ((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metanol

Dung dịch của (5R)-5-(hydroxymetyl)-3-isopropylpyrrolidin-2-one (2,251 g, 14,32 mmol) trong THF (25 mL) được cho thêm nhỏ giọt từ từ lithi nhôm hydrua, 1,0 M dung dịch trong THF (20,05 mL, 20,05 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được sau đó được hồi lưu ở 75 °C trong 2 giờ. Lithi nhôm hydrua thêm, 1,0 M dung dịch trong THF (20,05 mL, 20,05 mmol) được cho thêm và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được để lạnh xuống 0 °C. Phản ứng được làm mát bằng cách cho thêm dung dịch ngậm nước bão hòa của muối Rochelle. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 1 giờ và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được hóa hợp, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại ((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,645 g, 11,49 mmol, hiệu suất 80%) là dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (ESI, +ve) 144 (M+H).

Bước 7:(3aR)-5-isopropyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazole 1,1-dioxide

Dung dịch của ((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,639 g, 11,44 mmol) và trietylamin (3,18 mL, 22,89 mmol) trong DCM (100 mL) được làm lạnh đến -78 °C. Hỗn hợp này được cho thêm nhỏ giọt sulfuryl clorua, 1,0 M dung dịch trong DCM (13,73 mL, 13,73 mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng ISCO, sắc ký bằng cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (40 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 10% MeOH (với 2 M NH_3) trong DCM để mang lại (3aR)-5-isopropyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazole 1,1-dioxit (211,9 mg, 1,032 mmol, hiệu suất 9 %) là dầu màu vàng nhạt. m/z (ESI, +ve) 206 (M+H).

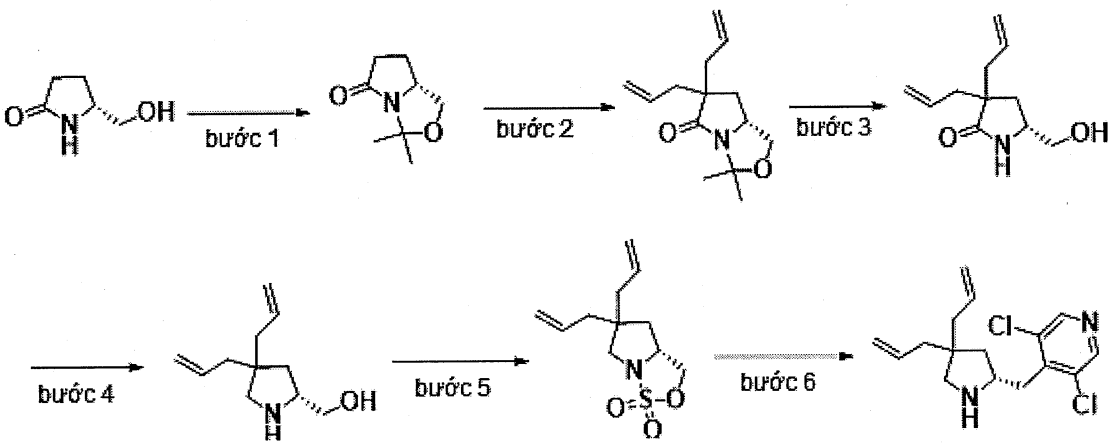
Bước 8: 3,5-diclo-4-(((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin

Dung dịch của 3,5-diclopyridin (228 mg, 1,542 mmol) trong THF (2,6

mL) ở -78°C được cho thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit, 2,0 M heptan/THF/etylbenzen (0,976 mL, 1,953 mmol). Sau khi khuấy trong 45 phút, dung dịch của (3aR)-5-isopropyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazol 1,1-dioxit (211 mg, 1,028 mmol) trong THF (3,0 mL) được cho thêm nhỏ giọt ở -78 °C. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, chất rắn màu nâu thu được được xử lý bằng 2 N HCl (3 mL) và EtOH (3 mL) và được đun nóng ở 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ EtOH. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng đá và được bazơ hóa 2 N NaOH đến pH~10 và được chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Phần chiết được sấy khô, được làm bay hơi và được tinh chế bằng ISCO, sắc ký cột bằng cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (12 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 5% MeOH (với 2 M NH_3) trong DCM để mang lại 3,5-diclo-4-(((2R)-4-isopropylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (102 mg, 0,373 mmol, hiệu suất 36,3%) là dầu màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 2H), 3,35-3,51 (m, 1H), 2,84-3,08 (m, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,31-1,49 (m, 2H), 1,02-1,17 (m, 1H), 0,85 (t, J=6,7 Hz, 6H), m/z (ESI, +ve) 273 (M+H).

[Ví dụ tham khảo B52]

(R)-3,5-diclo-4-((4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin



Bước 1: (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one

Huyền phù của (R)-(-)-5-(hydroxymetyl)-2-pyrrolidinon (2,20 g, 19,11 mmol) và axit p-toluensulfonic (0,018 g, 0,096 mmol) trong toluen (54,6 mL),

2,2-dimetoxypropan (7,02 mL, 57,3 mmol) được cho thêm và phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được trang bị thiết bị Dean-Stark sau đó 2,2-dimetoxypropan (7,02 mL, 57,3 mmol) được cho thêm và phản ứng được hồi lưu qua đêm. Dung môi được làm bay hơi để mang lại (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (3,04 g, 19,59 mmol, hiệu suất 103%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,27 (tt, J=6,01, 9,00 Hz, 1H), 4,09 (dd, J=5,65, 8,24 Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=8,53, 12,19, 16,65 Hz, 1H), 2,55 (ddd, J=1,01, 9,15, 16,64 Hz, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 3H), 1,48 (s, 3H).

Bước 2: (R)-6,6-diallyl-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one

Dung dịch của (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (2,55 g, 16,43 mmol) trong THF (54,8 mL) được làm lạnh đến -78 °C, được cho thêm dung dịch lithi diisopropylamit (14,79 mL, 29,6 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ trước khi cho thêm allyl bromua (2,133 mL, 24,65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng (1 h) sau đó làm lạnh xuống -78 °C trước khi cho thêm lithi diisopropylamit (14,79 mL, 29,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ trước khi cho thêm allyl bromua (2,133 mL, 24,65 mmol). Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được cô đặc. Nguyên liệu thô được hấp thụ lên phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột thông qua cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (80 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 25% EtOAc trong hexan để mang lại (R)-6,6-diallyl-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (3,31 g, 14,07 mmol, hiệu suất 86%) là dầu màu vàng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,66-5,90 (m, 2H), 5,06-5,19 (m, 4H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,12 (dd, J=8,97, 13,79 Hz, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Bước 3: (R)-3,3-diallyl-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-2-one

Dung dịch của (R)-6,6-diallyl-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (0,75 g, 3,19 mmol) trong MeOH (12 mL) được cho thêm axit p-toluensulfonic monohydrat (0,061 g, 0,319 mmol). Hỗn hợp thu được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ. TLC cho thấy sự chuyển đổi hoàn thiện. Dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký thông qua cột silicagel trước khi nén REDISEP™ (12 g), rửa giải bằng gradien 0% đến 6% MeOH trong DCM để mang lại (R)-3,3-diallyl-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-2-one (0,62 g, 3,18 mmol, hiệu suất 100%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (br, s,, 1H), 5,67-5,86 (m, 2H), 5,06-5,20 (m, 4H), 3,62-3,74 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,37 (ddd, J=6,45, 11,86, 13,15 Hz, 2H), 2,19 (ddd, J=4,79, 8,40, 13,45 Hz, 2H), 1,99 (dd, J=7,72, 13,37 Hz, 1H), 1,69 (dd, J=7,44, 13,40 Hz, 1H).

Bước 4: (R)-(4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metanol

Dung dịch của (R)-3,3-diallyl-5-(hydroxymetyl)pyrrolidin-2-one (0,43 g, 2,202 mmol) trong THF (5,51 mL) được làm lạnh đến 0 °C, 1,0 M dung dịch lithi nhôm hydrua trong THF (2,86 mL, 2,86 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Siêu lithi nhôm hydrua, 1,0 M dung dịch trong THF (2,86 mL, 2,86 mmol) được cho thêm và hỗn hợp được hồi lưu trong 6 giờ. Lithi nhôm hydrua bổ sung, 1,0 M dung dịch trong THF (2,86 mL, 2,86 mmol) được cho thêm và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0 °C trước khi cho thêm từ từ muối Rochelle ngậm nước vào hỗn hợp. Dung dịch huyền phù thu được được chiết bằng EtOAc (10 mL). Chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được cô đặc để mang lại (R)-(4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metanol (0,34 g, 1,876 mmol, hiệu suất 85%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,72-5,88 (m, 2H), 5,00-5,17 (m, 4H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,30-3,46 (m, 2H), 2,79 (d, J=11,30 Hz, 1H), 2,67 (d, J=11,35 Hz, 1H), 2,08-2,19 (m, 4H), 1,72 (dd, J=6,97, 13,04 Hz, 1H), 1,22-1,39 (m, 1H).

Bước 5: (R)-5,5-diallyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazole 1,1-dioxit

Dung dịch của trietylamin (2,460 mL, 17,65 mmol) và (R)-(4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metanol (1,60 g, 8,83 mmol) trong DCM (44,1 mL) ðýợc làm lạnh xuống -78 °C. Hỗn hợp ðýợc cho thêm nhỏ giọt sulfuryl clorua (0,859 mL, 10,59 mmol) trong DCM (44 mL) trong 1 giờ. Phản ứng ðýợc duy trì ở nhiệt ðộ này trong 3 giờ, sau ðó ðýợc ðể ấm nhiệt ðộ phòng và ðýợc khuấy qua ðêm. Hỗn hợp ðýợc rửa bằng 1 N HCl (30 mL x 2) ngậm nýớc, nýớc muối (30 mL), ðýợc sấy khô, ðýợc lọc và ðýợc cô ðặc. Nguyên liệu thô ðýợc hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và ðýợc tinh chế bằng sắc ký thông qua cột silicagel trýớc khi nén REDISEP™ (40 g), rửa giải bằng gradien 0% ðến 30% EtOAc trong hexan, ðể mang lại (R)-5,5-diallyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazol 1,1-dioxit (0,66 g, 2,71 mmol, hiệu suất 30,7%) là dầu màu vàng nhạt. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,71-5,86 (m, 2H), 5,10-5,20 (m, 4H), 4,57 (dd, J=6,63, 8,76 Hz, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,19 (dd, J=4,66, 8,76 Hz, 1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 4H), 2,03-2,18 (m, 1H), 1,57-1,63 (m, 1H).

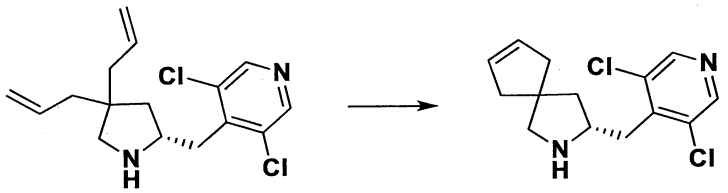
Býớc 6: (R)-3,5-diclo-4-((4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin

Dung dịch của 3,5-diclopyridin (1,069 g, 7,22 mmol) trong THF (12,04 mL) ở -78°C ðýợc cho thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit, 2,0 M heptan/THF/etylbenzen (4,57 mL, 9,15 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch của (R)-5,5-diallyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazol 1,1-dioxit (1,172 g, 4,82 mmol) trong THF (10 mL) ðýợc cho thêm nhỏ giọt ở -78 °C và hỗn hợp ðýợc ðể ấm ðến nhiệt ðộ phòng và ðýợc khuấy trong 6 giờ. Sau khi làm bay hõi dung môi, bọt màu be thu ðýợc ðýợc xử lý bằng 2 N HCl (12 mL) nóng và EtOH (12 mL) qua ðêm. Hỗn hợp ðýợc làm lạnh ðến nhiệt ðộ phòng và ðýợc bazõ hóa bằng 1 N NaOH và ðýợc chiết bằng EtOAc. Chiết xuất ðýợc sấy khô, ðýợc làm bay hõi và ðýợc tinh chế bằng sắc ký thông qua cột silicagel trýớc khi nén REDISEP™ (40 g), rửa giải bằng gradien 1% ðến 6% MeOH trong DCM, ðể mang lại (R)-3,5-diclo-4-((4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (0,70 g, 2,249 mmol, hiệu suất 46,7%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 2H), 5,66-5,86 (m, 2H), 5,03-5,18 (m, 4H),

3,59-3,72 (m, 1H), 3,25 (d, J=7,15 Hz, 1H), 2,97 (d, J=11,51 Hz, 1H), 2,82 (d, J=11,51 Hz, 1H), 2,10-2,28 (m, 4H), 1,78 (dd, J=13,06, 6,95 Hz, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z 311,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo B53]

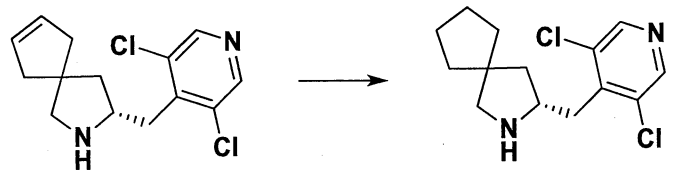
(R)-3-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non-7-ene



Hỗn hợp (R)-3,5-diclo-4-((4,4-diallylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (3,1 g, 9,96 mmol) và chất xúc tác grubb thế hệ thứ hai (1,691 g, 1,992 mmol) trong DCM (996 mL). Hỗn hợp ðược khuấy ở 40 °C trong 20 giờ. Hỗn hợp ðược cô ðặc và ðược hấp thụ về phía trên nắp silicagel và ðược tinh chế bằng sắc ký thông qua cột Biotage (100 g), rửa giải bằng gradien của 1% ðến 50% 1 M NH_3·MeOH trong DCM, ðể mang lại (R)-3-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non-7-ene (1,0 g, 3,53 mmol, hiệu suất 35,5%) là dầu màu nâu tối. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 2H), 5,61-5,72 (m, 2H), 3,69-3,82 (m, 1H), 3,25 (br, s,, 2H), 3,05 (d, J=10,47 Hz, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,47 (br, s,, 2H), 2,23-2,37 (m, 2H), 1,93 (dd, J=6,84, 12,59 Hz, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z 283,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo B54]

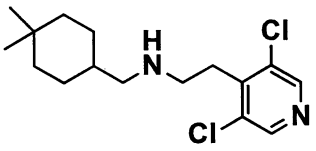
(R)-3-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non-7-ene



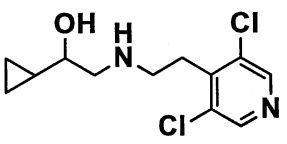
Hỗn hợp của (R)-3-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non-7-ene (0,090 g, 0,318 mmol) và paladi 10% tính theo khối lượng trên cacbon ðã ðược hoạt hóa (0,034 g, 0,032 mmol) trong EtOAc (4 mL) ðược khuấy trong bóng khí hydro ở nhiệt ðộ phòng trong 3 giờ. Nguyên liệu ban ðầu ðược chuyển

hóa thành ðối týợng mong muốn bằng sản phẩm mono-clo (~ 4:1). Nguyên liệu thô ðýợc hấp thụ về phía trên nắp silicagel và ðýợc tinh chế bằng sắc ký thông qua cột silicagel trýớc khi nén REDISEP™ (12 g), rửa giải bằng gradien 5% ðến 50% 1 M NH_3·MeOH trong DCM, ðể mang lại (R)-3-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-2-azaspiro[4.4]nonan (0,053 g, 0,186 mmol, hiệu suất 58,5%) là dầu màu nâu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,50 (m, 2H), 3,63-3,83 (m, 1H), 3,28 (br, s,, 2H), 3,02 (d, J=10,37 Hz, 1H), 2,87 (br, s,, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,54-1,72 (m, 9H), 1,42-1,53 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z 285,0 $(M+H)^+$.

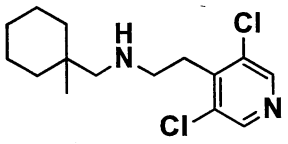
Các amin bậc hai ðýợc ðiều chế sử dụng quy trình trong các ví dụ tham khảo ðýợc mô tả dýới ðây.



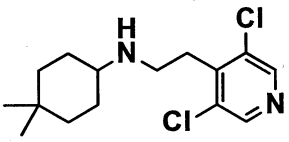
B4



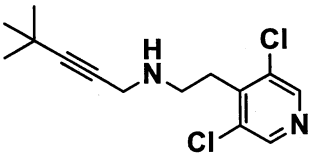
B5



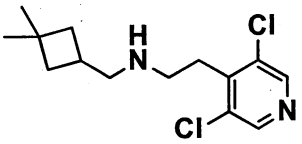
B6



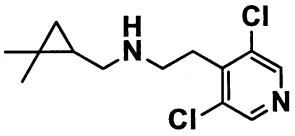
B7



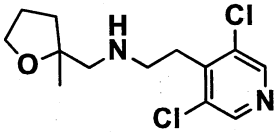
B8



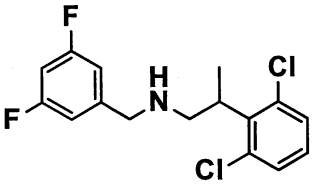
B9



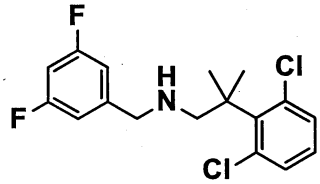
B10



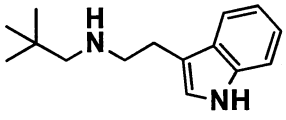
B11



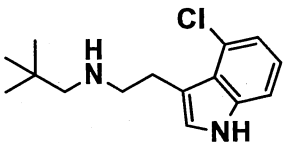
B12



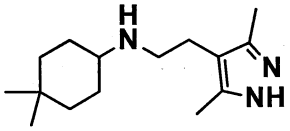
B14



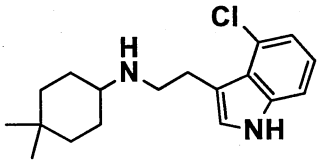
B16



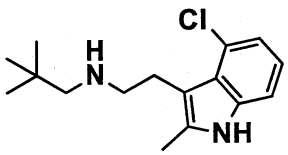
B17



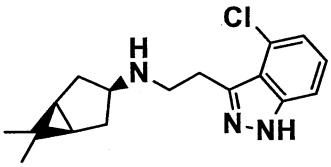
B18



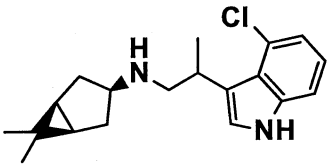
B20



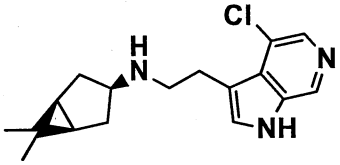
B21



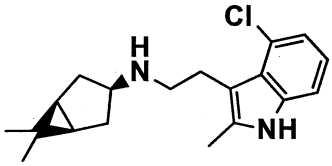
B22



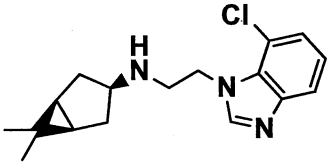
B23



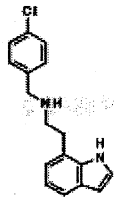
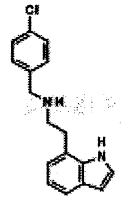
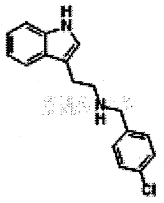
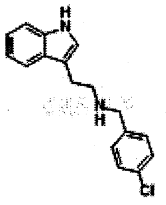
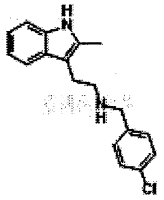
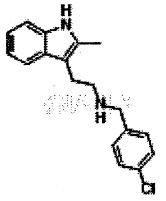
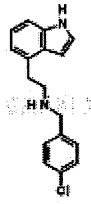
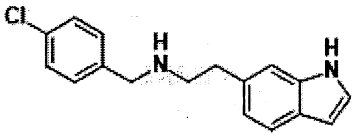
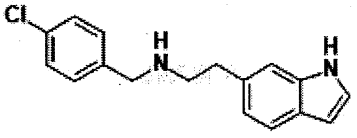
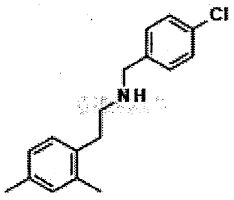
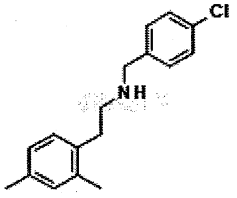
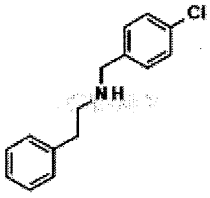
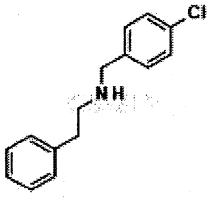
B24

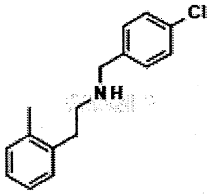
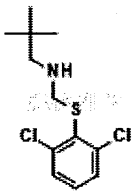
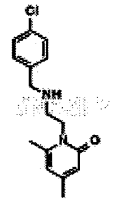
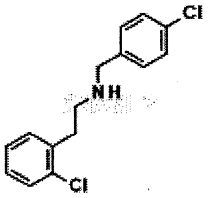
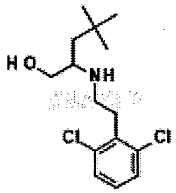
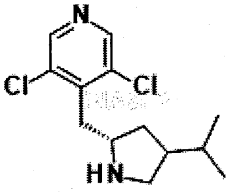
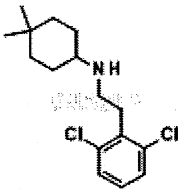
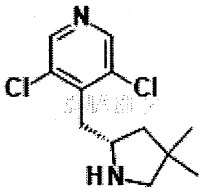
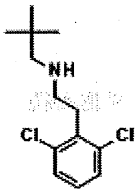
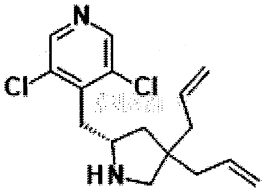
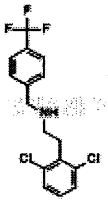
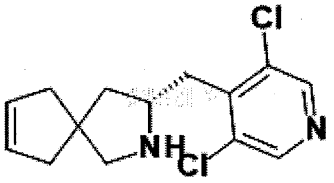
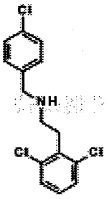
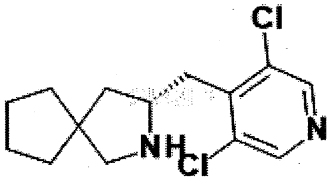


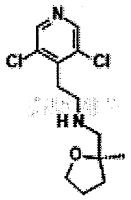
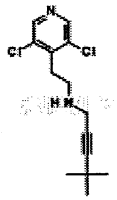
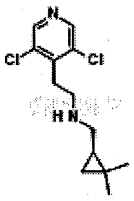
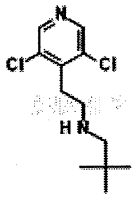
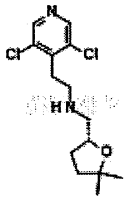
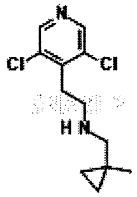
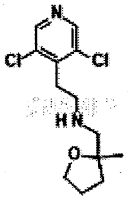
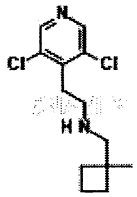
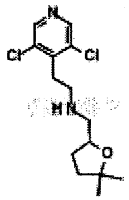
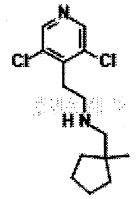
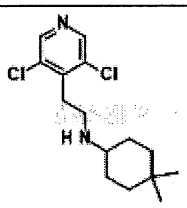
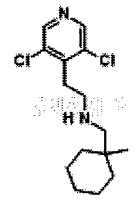
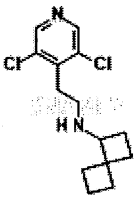
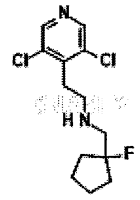
B25

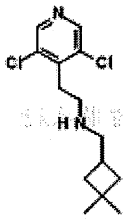
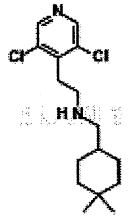


B26

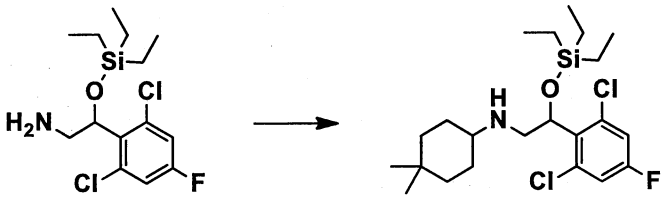
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
B27		B34	
B28		B35	
B29		B36	
B30		B37	
B31		B38	
B32		B39	
B33		B40	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
B41		B48	
B42		B49	
B43		B50	
B44		B51	
B45		B52	
B46		B53	
B47		B54	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
B55		B62	
B56		B63	
B57		B64	
B58		B65	
B59		B66	
B60		B67	
B61		B68	

ví dụ tham khảo	cấu trúc
B69	
B70	

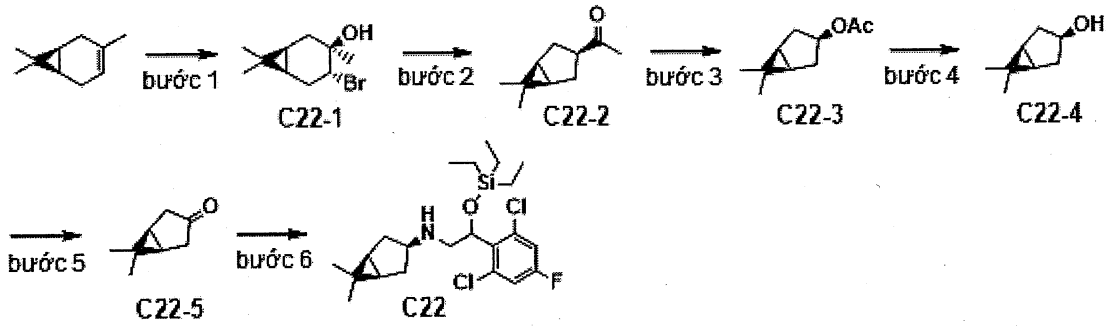
[Ví dụ tham khảo C1]



N-(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-4,4-dimetylxyclohexanamin (C1)

Dung dịch của hợp chất A31-3 (107 mg, 0,32 mmol) trong DCM (2 mL) đã được khuấy được cho thêm 4,4-dimetylxyclohexanon (40 mg, 0,32 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (83 mg, 0,38 mmol) và AcOH (101 mg, 0,47 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, sau đó được làm mát bằng 0,5 M NaOH (10 mL) ngậm nước và được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: 5% đến 30% EtOAc/hexan) thu được hợp chất C1 (122 mg, 86%) là xi rô không màu.

[Ví dụ tham khảo C22]



Bước 1: (1S,3R,4R,6R)-4-bromo-3,7,7-trimetylbixyclo[4.1.0]heptan-3-ol (C22-1)

Huyền phù của (+)-3-cacen (4,09 g, 30 mmol), $CaCO_3$ (3,90 g, 39 mmol) và NBS (6,94 g, 39 mmol) trong nước (15 mL) và 1,4-dioxan (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (75 mL) và được chiết bằng Et_2O (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 50 mL), $Na_2S_2O_3$ bão hòa ngậm nước (50 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất C22-1 (4,53 g, 65%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)etanon (C22-2)

Dung dịch của hợp chất C22-1 (4,53 g, 19,4 mmol) trong nước (9 mL) và 1,4-dioxan (127 mL) được cho thêm bạc (I) oxit (12,16g, 52,5 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất C22-2 (2,86 g, 99%) là dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: (1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl axetat (C22-3)

Dung dịch của hợp chất C22-2 (2,86 g, 18,8 mmol) trong DCM (57 mL) được cho thêm axit m-cloperoxybenzoic (6,02 g, 24,4 mmol) ở 0 °C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 0,2 M NaOH ngậm nước và được chiết bằng DCM (80 mL và 2 x 50 mL). Lớp hữu

cơ được hóa hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, nước và nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất C22-3 (2,35 g, 74%) là chất gôm không màu.

Bước 4: (1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-ol (C22-4)

Dung dịch của hợp chất C22-3 (2,35 g, 14,0 mmol) trong EtOH/nước (63 mL, 2:1) được cho thêm dung dịch ngậm nước LiOH (4 M, 21 mL, 84 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 x 80 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký silicagel (35% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất C22-4 (1,54 g, 88%) là dầu không màu.

Bước 5: (1R,5S)- 6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-one (C22-5)

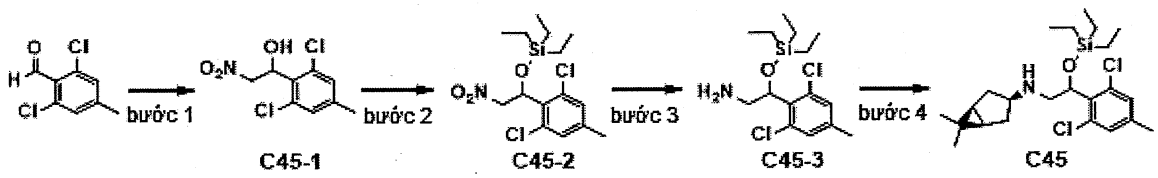
Hợp chất C22-4 (240 mg, 1,9 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và periodinan Dess-Martin (968 mg, 2,28 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ 5% và được chiết bằng Et_2O (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa hai lần, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất C22-5 (261 mg, định lượng) là chất gôm không màu. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6: (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (C22)

Hợp chất C22 (75 mg, 74%) thu được từ phản ứng của hợp chất A31-3 (77 mg, 0,228 mmol), hợp chất C22-5 (31 mg, 0,250 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (72 mg, 0,341 mmol) và AcOH (0,013 mL, 0,228 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,48 (dd, J = 9,2, J = 4,5 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 12,2, J = 9,2 Hz, 1H),

2,65 (dd, J = 12,2, J = 4,5 Hz, 1H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 10H), 0,87 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,58-0,47 (m, 6H).

[Ví dụ tham khảo C45]



Bước 1: 1-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-nitroetanol (C45-1)

Hợp chất C45-1 (1,25 g, 96%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của 2,6-diclo-4-metylbenzaldehyt (1,0 g, 5,3 mmol) và K_2CO_3 (0,28 g, 2,0 mmol) trong CH_3NO_2 (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 2: (1-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (C45-2)

Hợp chất C45-2 (1,8 g, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất C45-1 (1,25 g, 1,0 mmol), TES-Cl (1,0 mL, 1,2 mmol) và imidazol (1,2 g, 3,0 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 3.

Bước 3: 2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (C45-3)

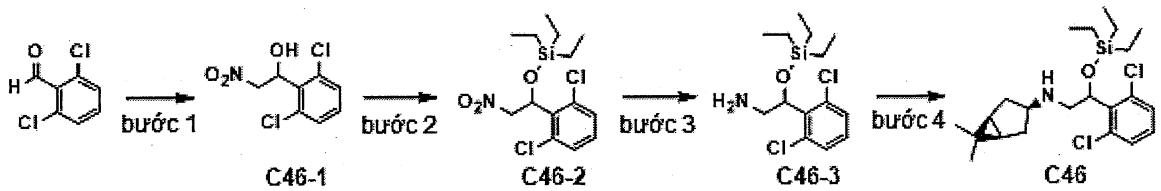
Hợp chất C45-3 (1,56 g, 94%) thu được là dầu màu nâu từ phản ứng của hợp chất C45-2 (1,8 g, 4,9 mmol), Fe (2,76 g, 49,3 mmol) và NH_4Cl (2,62 g, 49,3 mmol) trong EtOH/nước (4:1, 20 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 3.

Bước 4: (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (C45)

Hợp chất C45 (75 mg, 44%) thu được từ phản ứng của C45-3 (130 mg, 0,389 mmol), keton C22-5 (49 mg, 0,394 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (125 mg, 0,590 mmol) và AcOH (0,023 mL, 0,402 mmol) trong DCM (3 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,07 (2H, s), 5,49 (1H, dd, J = 9,3, 4,4 Hz), 3,61-

3,52 (1H, m), 3,20 (1H, dd, J = 12,2, 9,3 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 12,2, 4,4 Hz), 2,27 (3H, s), 2,17-2,08 (2H, m), 1,08-0,97 (10H, m), 0,86 (9H, t, J = 7,8 Hz), 0,56-0,49 (6H, m).

[Ví dụ tham khảo C46]



Bước 1: 1-(2,6-diclophenyl)-2-nitroetanol (C46-1)

Hợp chất C46-1 (0,67 g, thô) thu được là chất gôm màu vàng từ phản ứng của 2,6-diclobenzaldehyt (0,5 g, 2,85 mmol) và K_2CO_3 (0,15 g, 1,08 mmol) trong CH_3NO_2 (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 2.

Bước 2: (1-(2,6-diclophenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (C46-2)

Hợp chất C46-2 (0,95 g, 52%) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất C46-1 (0,67 g, 2,83 mmol), TES-Cl (0,57 mL, 3,4 mmol) và imidazol (0,58 g, 8,5 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A1, bước 3.

Bước 3: 2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (C46-3)

Hợp chất C46-3 (0,86 g, thô) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất C46-2 (0,95 g, 2,84 mmol), Fe (1,59 g, 28,4 mmol) và NH_4Cl (1,51 g, 28,4 mmol) trong EtOH/nước (4:1, 20 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 3.

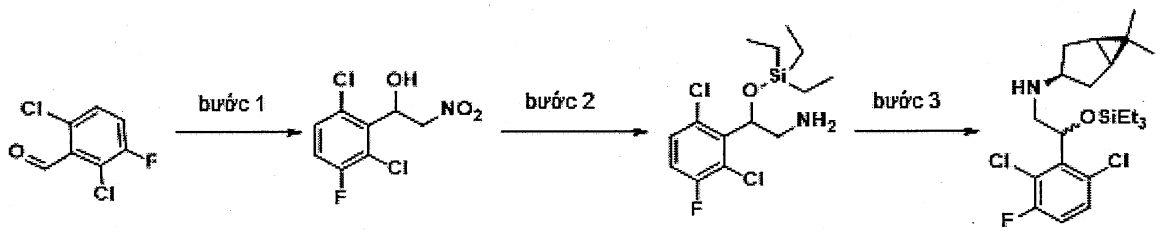
Bước 4: (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (C46)

Hợp chất C46 (94 mg, 78%) thu được từ phản ứng của hợp chất C46-3 (90 mg, 0,281 mmol), keton C22-5 (42 mg, 0,337 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (89 mg, 0,421 mmol) và AcOH (0,016 mL, 0,281 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A31, bước 4.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,30-7,26 (2H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 9,3, 4,4 Hz), 3,62-3,53 (1H, m), 3,23 (1H, dd, J = 12,2, 9,3 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 12,2, 4,4 Hz), 2,17-2,10 (2H, m), 1,04-0,99 (8H, m), 0,90-0,84 (11H, m), 0,60-0,45 (6H, m).

[Ví dụ tham khảo C80]

(1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin



Bước 1: 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-nitroetanol

Trong bình cầu đáy tròn 3 cổ 100 mL, kali cacbonat nghiền tinh khiết (0,486 g, 3,51 mmol) được cho thêm vào dung dịch của 2,6-diclo-3-flobenzaldehyt (2,26 g, 11,71 mmol) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau đó nitrometan (8,88 mL, 164 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát bằng nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (3x15 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-nitroetanol (2,97 g, 11,69 mmol, hiệu suất 100%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (dd, J=8,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J=8,9, 7,8 Hz, 1 H), 6,27 (m, 1 H), 5,19 (dd, J=13,3, 10,1 Hz, 1 H), 4,57 (dd, J=13,3, 3,4 Hz, 1 H), 3,20 (br, s., 1 H).

Bước 2: 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin

Bình cầu đáy tròn 3 cổ 100 mL được cho thêm (1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-nitroetoxy)trietylsilan (3,64 g, 9,88 mmol) trong EtOH (16 mL) và nước (4 mL) ở nhiệt độ phòng theo sau là việc cho thêm sắt (5,52 g, 99 mmol) và nhôm clorua (5,29 g, 99 mmol). Bình được làm sạch bằng nitơ và được đun nóng đến 60 °C dưới khí nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt

độ phòng, được pha loãng bằng 40 mL MeOH, được nghiền bằng sóng âm trong 10 phút. Dung dịch sau đó được chắt qua miếng xelit. Quy trình này được lặp lại ba lần. Chất lọc được cô đặc còn gần 30 mL và được pha loãng bằng EtOAc (120 mL). Chất rắn được lọc và được loại ra. Nó được pha loãng bằng 50 mL EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc để mang lại 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin hydroclorua là chất rắn màu trắng ngà. Muối HCl được hòa tan bằng 50 mL DCM. Huyền phù được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ (pH=9) ngậm nước bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc để mang lại 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (2,73 g, 8,07 mmol, hiệu suất 82%) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23-7,29 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 5,35 (dd, J=8,6, 4,9 Hz, 1H), 3,29 (dd, J=13,1, 8,7 Hz, 1H), 2,92 (dd, J=13,2, 4,9 Hz, 1H), 0,83-0,93 (m, 9H), 0,46-0,61 (m, 6H); LCMS: 338,2 $[M+H]^+$.

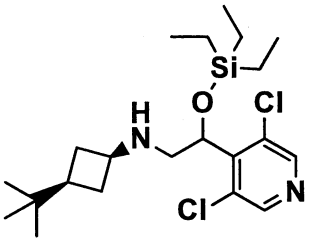
Bước 3: (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin

(1R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-one (0,181 g, 1,457 mmol) và 2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (0,493 g, 1,457 mmol) được hóa hợp trong EtOH (7 mL) khô dưới môi trường khí nitơ ở nhiệt độ phòng và tetraisopropoxytitanium (0,86 mL, 2,91 mmol) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, $NaBH_4$ (0,083 g, 2,186 mmol) được cho thêm. Sau 2 giờ, dung dịch phản ứng được làm mát bằng nhôm clorua bão hòa (3 mL) và sau đó được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. EtOH sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm, và dung dịch được pha loãng bằng nước EtOAc. Xelit được cho thêm và dung dịch được trộn mạnh trong 15 phút. Dung dịch sau đó được lọc qua miếng xelit. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối và được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc để mang lại dầu màu vàng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải : 0% đến

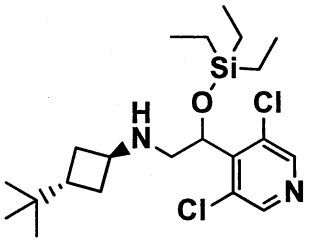
10% EtOAc / heptan) để mang lại (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (414 mg, 0,927 mmol, hiệu suất 63,6%) là dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (dd, J=8,9, 4,9 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 5,54 (br, s,, 1H), 3,59 (t, J=8,8 Hz, 1H), 3,18-3,31 (m, 1H), 2,71 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,15 (d, J=8,1 Hz, 1H), 1,22-1,34 (m, 4H), 1,06 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,99 (d, J=5,0 Hz, 6H), 0,84-0,93 (m, 9H), 0,47-0,59 (m, 6 H); LCMS: 446,2 $[M+H]^+$.

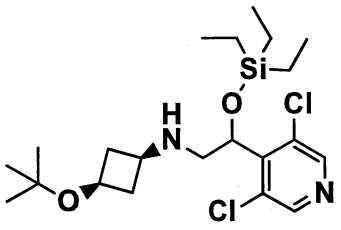
Các amin bậc hai sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong các ví dụ tham khảo trên.



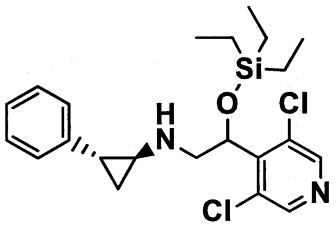
C2



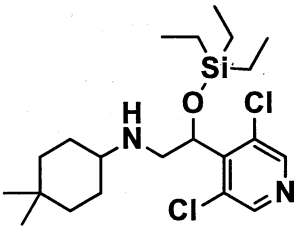
C3



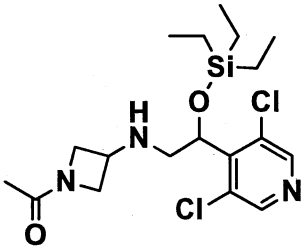
C4



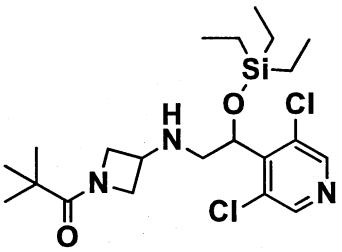
C5



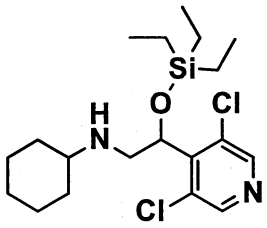
C6



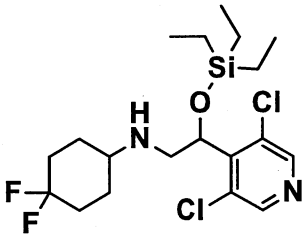
C7



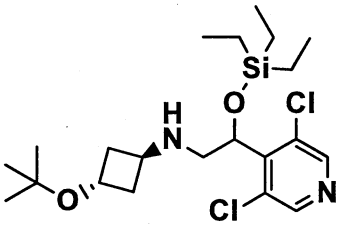
C8



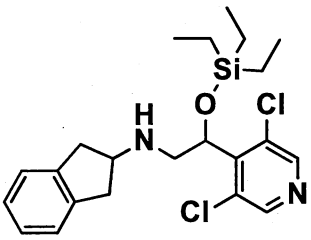
C9



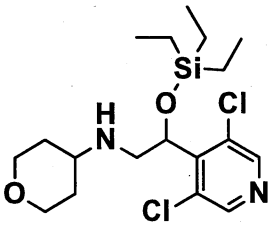
C10



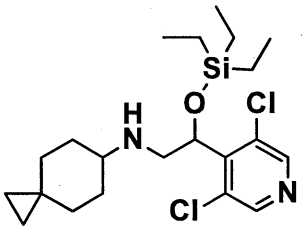
C11



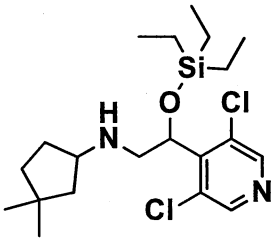
C12



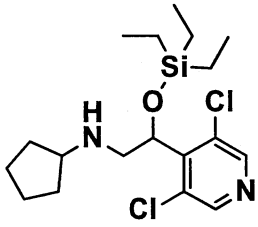
C13



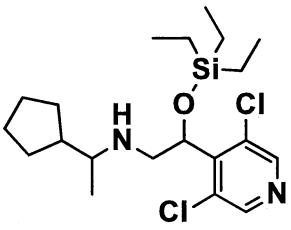
C14



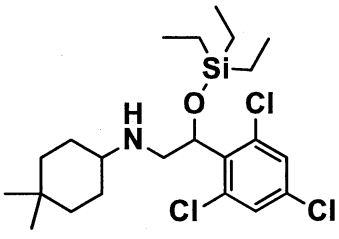
C15



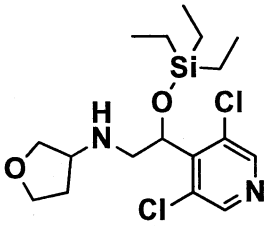
C16



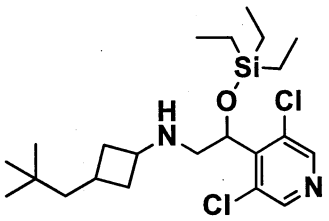
C17



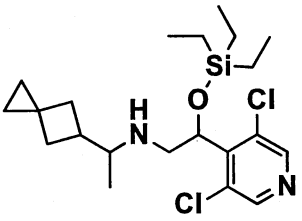
C18



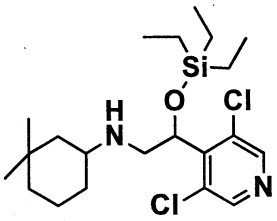
C21



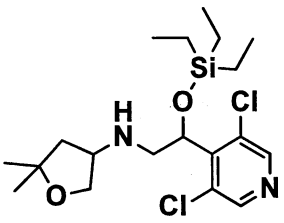
C24



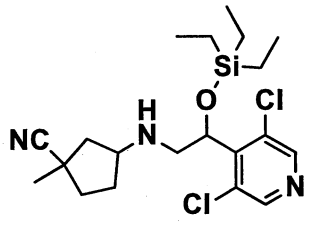
C25



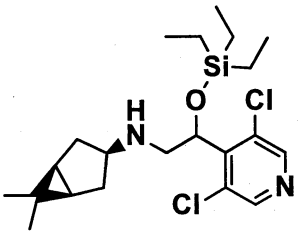
C26



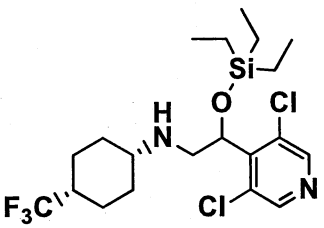
C27



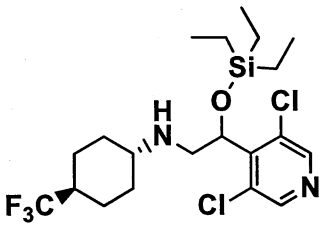
C28



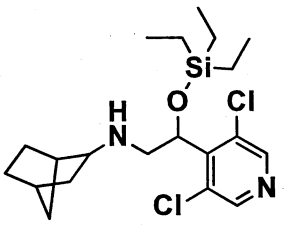
C29



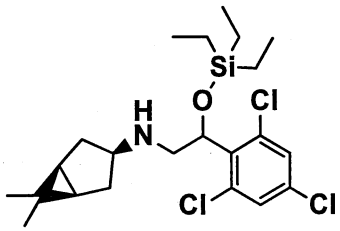
C30



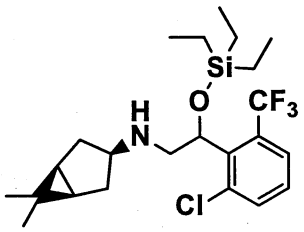
C31



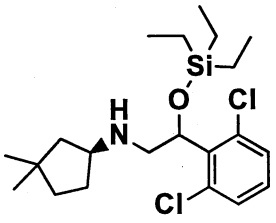
C32



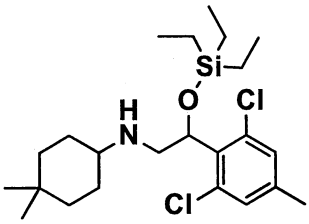
C33



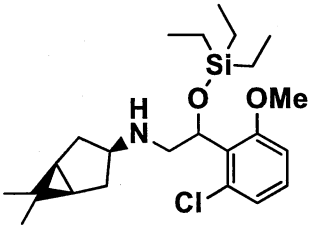
C34



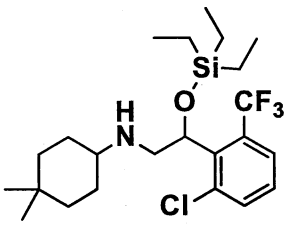
C35



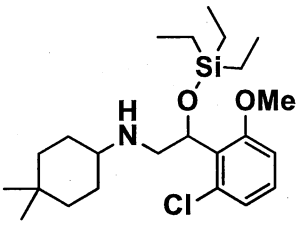
C36



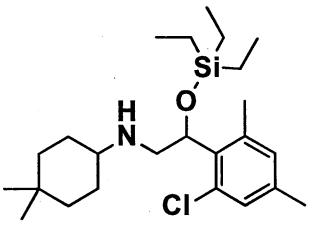
C37



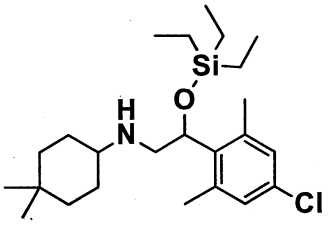
C38



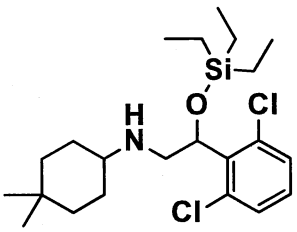
C39



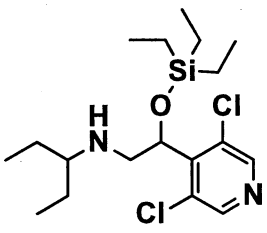
C47



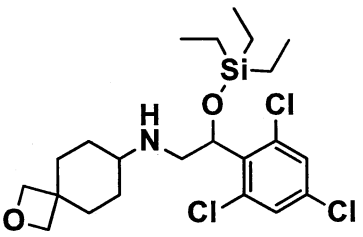
C48



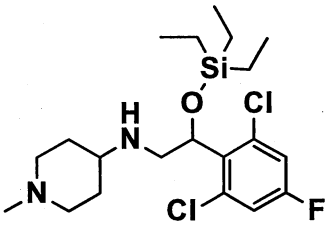
C49



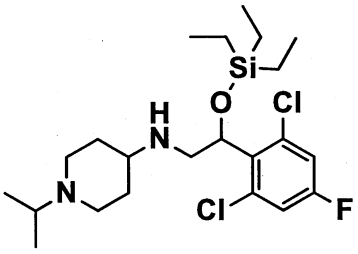
C50



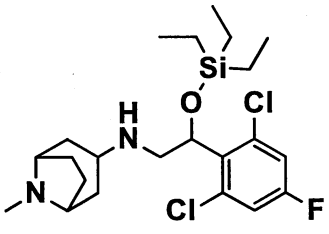
C51



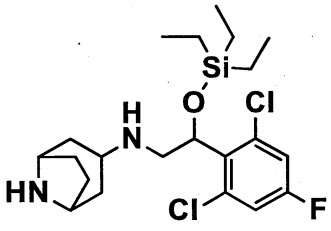
C52



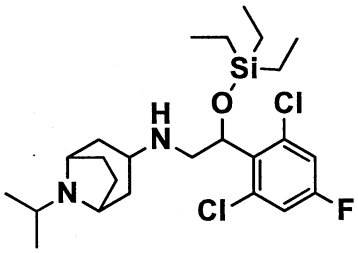
C53



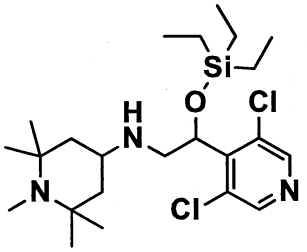
C54



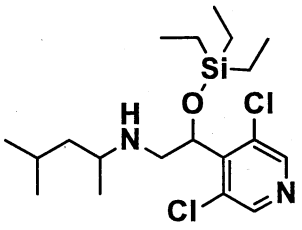
C55



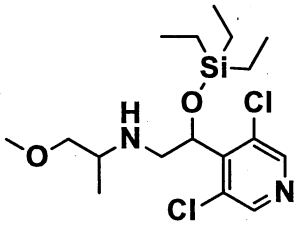
C56



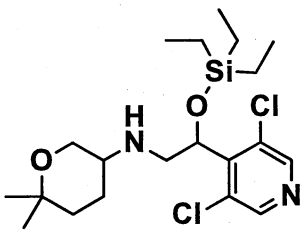
C57



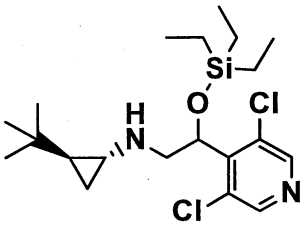
C58



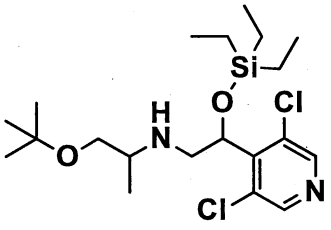
C59



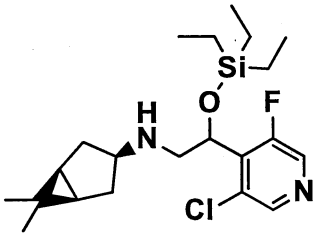
C60



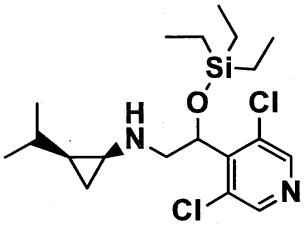
C61



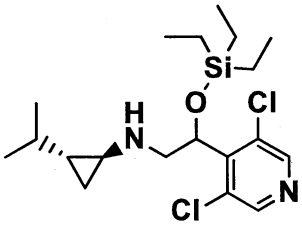
C62



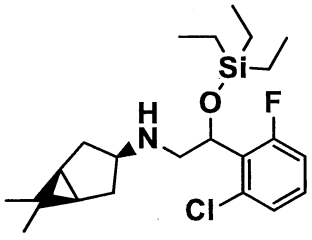
C63



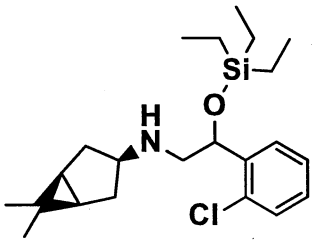
C64



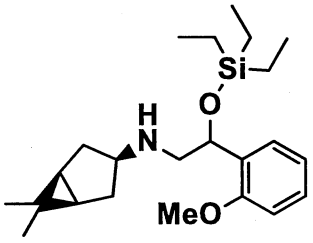
C65



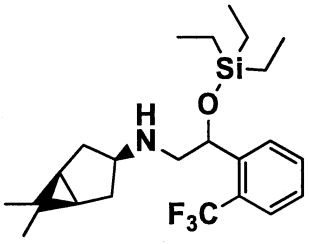
C66



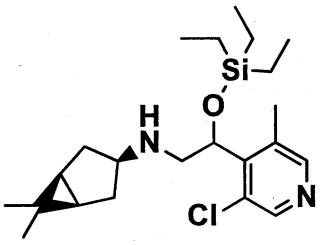
C67



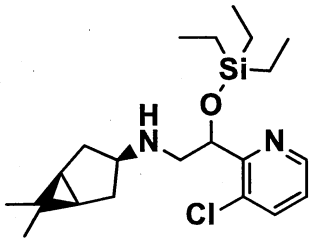
C68



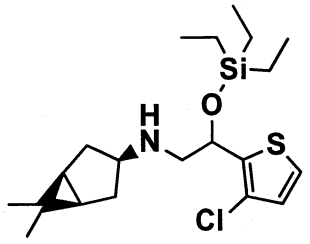
C69



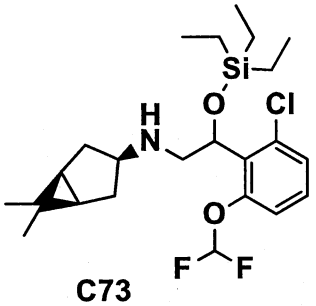
C70



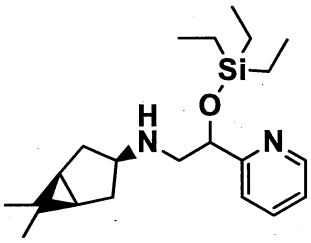
C71



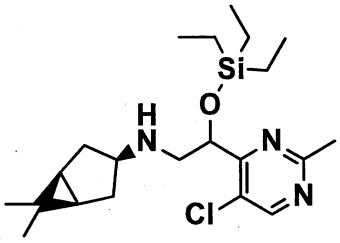
C72



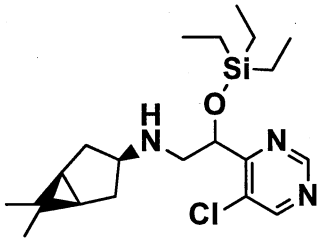
C73



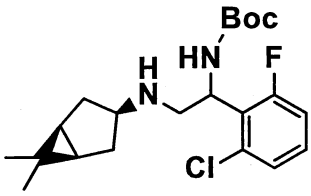
C74



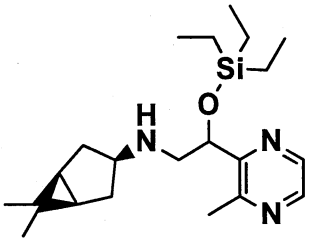
C75



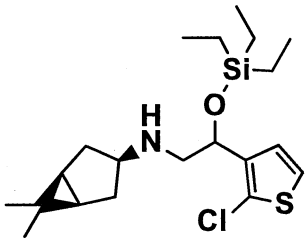
C76



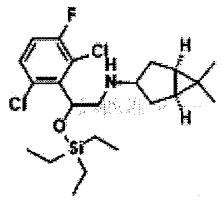
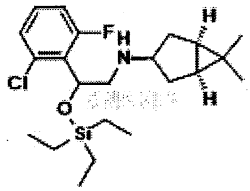
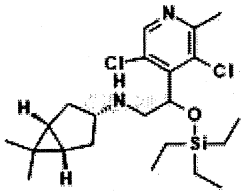
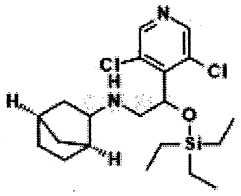
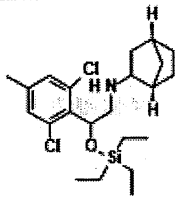
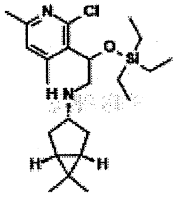
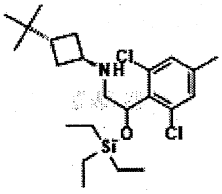
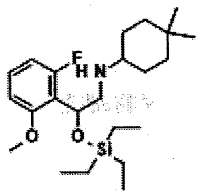
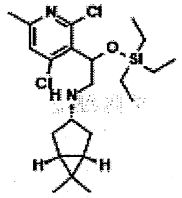
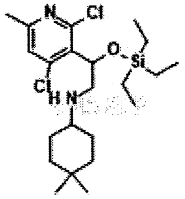
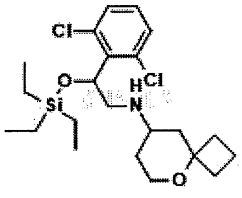
C77



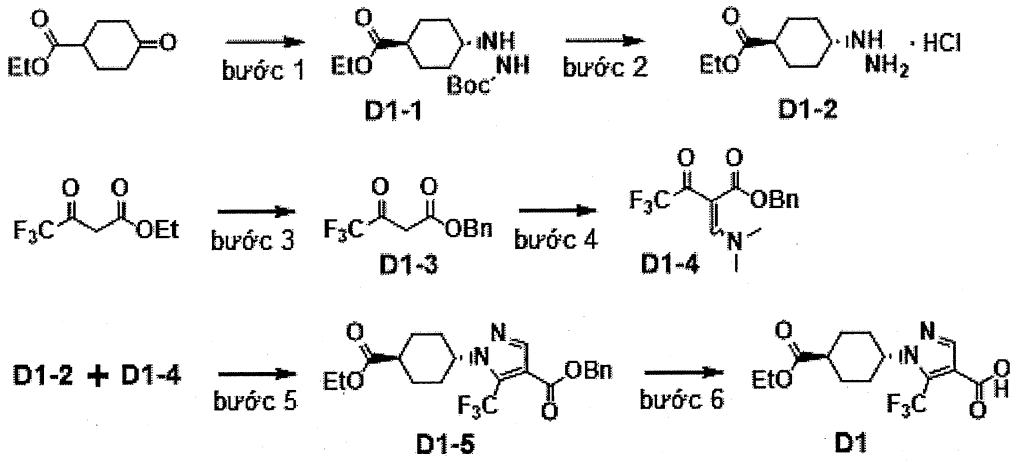
C78



C79

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
C80		C87	
C81		C88	
C82		C89	
C83		C90	
C84			
C85			
C86			

[Ví dụ tham khảo D1]



Bước 1: tert-butyl 2-(trans4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)hydrazinecacboxylat (D1-1)

Dung dịch của axit 4-xyclohexanonecacboxylic etyl este (5,0 g, 29,0 mmol) và tert-butyl cacbazat (3,9 g, 29,4 mmol) trong diclometan (250 mL) và AcOH (4 mL) được cho thêm từ từ $NaBH(OAc)_3$ (18,7 g, 88,0 mmol) ở 0 °C. Sau khi cho thêm, hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ, sau đó được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch Na_2CO_3 ngậm nước bão hòa được chiết bằng DCM. Chiết xuất DCM được rửa bằng nước muối 2 lần và được sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi dung môi được loại bỏ, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất D1-1 (3,0 g, 36%) là chất rắn màu trắng.

Bước 2: etyl trans-4-hydrazinylxyclohexancacboxylat hydroclorua (D1-2)

Dung dịch của hợp chất D1-1 trong EtOH (25 mL) được cho thêm 4 M HCl (trong THF, 25 mL, 100 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sấy khô dung dịch dưới chân không cao mang lại hợp chất D1-2 (2,8 g, định lượng) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: benzyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (D1-3)

Dung dịch của etyl 4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (17,0 g, 92,3 mmol) trong toluen (80 mL) được cho thêm benzylalcohol (11,4 mL, 109,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark trong 5 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0 °C. Sấy khô dung dịch dưới chân không cao mang lại hợp chất D1-3 (21,2 g, định lượng) là dầu không màu, được

sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: benzyl 2-((dimetylamin)metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (D1-4)

Dung dịch của hợp chất D1-3 (21,2 g, 92,3 mmol) và AcOH (10,6 mL, 184,7 mmol) trong THF (100 mL) được cho thêm N, N-dimetylformamit diisopropyl axetal (38,6 mL, 184,7 mmol) nhỏ giọt trong hơn 25 phút, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối x2 và sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất D1-4 (17,1 g, 91%) là dầu màu vàng.

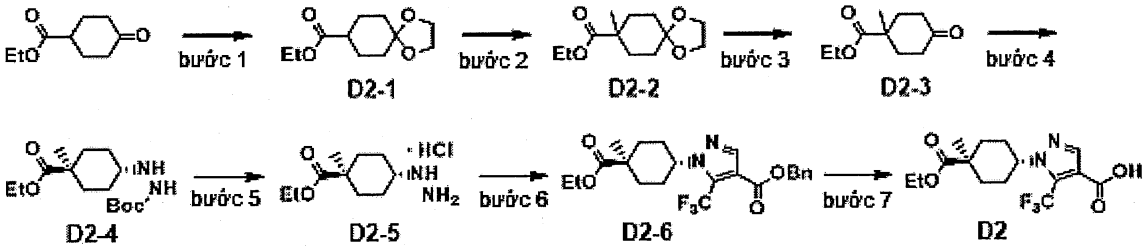
Bước 5: benzyl 1-(trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D1-5)

Dung dịch của hợp chất D1-2 (2,8 g, 10,5 mmol) trong EtOH (50 mL) được cho thêm DIPEA (3,2mL, 12,6 mmol) và hợp chất D1-4 (3,3 g, 11,0 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm mát bằng cách thêm nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (x 2) và sấy khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ dung môi, phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để mang lại hợp chất D1-5 (3,5 g, 78%) là dầu không màu.

Bước 6: axit 1-(trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D1)

Hợp chất D1-5 (3,5 g, 8,2 mmol) và 10% Pd trên cacbon (300 mg) trong EtOAc (40 mL) được hydro hóa trong môi trường khí H_2 (1 atm) ở nhiệt độ phòng trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xe-lit và rửa bằng EtOAc. Sấy khô dung dịch dưới chân không cao được hỗn hợp D1 (2,6 g, 95%) là chất rắn màu trắng.

[Ví dụ tham khảo D2]



Bước 1: etyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (D2-1)

Hỗn hợp của etyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (10 g, 58,75 mmol), etylen glycol (4,97 mL, 88,13 mmol) và p-TsOH (xúc tác) trong toluen (80 mL) được hồi lưu trong 16 giờ trong bình trang bị bộ chuyển đổi Dean-Stark. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D2-1 (9,6 g, thô) là dầu màu nâu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,15-4,09 (m, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,36-2,03 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,26-1,27 (m, 3H).

Bước 2: etyl-8-metyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (D2-2)

Dung dịch của hợp chất D2-1 (5,1 g, 23,83 mmol) được khuấy trong THF (15 mL) được cho thêm LDA (2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen, 17,8 mL, 35,74 mmol) nhỏ giọt ở -78 °C trong khoảng thời gian 15 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Dung dịch iodometan (2,23 mL, 35,74 mmol) trong THF (1 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp, toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 30 phút. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 2% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại chất D2-2 (2,7 g, 50%) là dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 4H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 4H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H).

Bước 3: etyl-1-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (D2-3)

Dung dịch hợp chất D2-2 (8,4 g, 36,84 mmol) trong axeton (100 mL) được thêm HCl (3 M trong nước, 50 mL) nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng, và toàn bộ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại chất D2-3 (6,3 g) là dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 4H), 2,34-2,30 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,31 -1,29 (m, 6H).

Bước 4: tert-butyl-2-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (D2-4)

Hỗn hợp của hợp chất D2-3 (30 g, 163,0 mmol) và tert-butylhydrazin cacboxylat (21,5 g, 163,0 mmol) trong isopropanol (200 mL) và AcOH (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc sự tạo thành imin (được giám sát bằng TLC), hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C, và $NaBH_3CN$ (30,7 g, 489,1 mmol) rắn được bổ sung từng phần. Độ pH của hỗn hợp phản ứng đã được điều chỉnh đến 5-6 sử dụng AcOH, và được khuấy liên tục trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc / hexan) (Lưu ý: điểm cực là đồng phân trans) để mang lại hợp chất D2-4 (12.0 g, 34%) là chất rắn màu trắng.

Bước 5: etyl trans-4-hydrazinyl-1-metylxyclohexancacboxylat hydroclorua (D2-5)

Dung dịch của hợp chất D2-4 (36,0 g, 120,0 mmol) trong EtOH (100 mL) được cho thêm HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 350 mL) từng giọt ở 0 °C, và toàn bộ được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới

áp suất giảm và phần dư được nghiền nhỏ với Et_2O để thu được hợp chất D2-5 (31,0 g, 95%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,24-7,00 (PN, 4H), 4.13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,44 (PN, 1H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H).

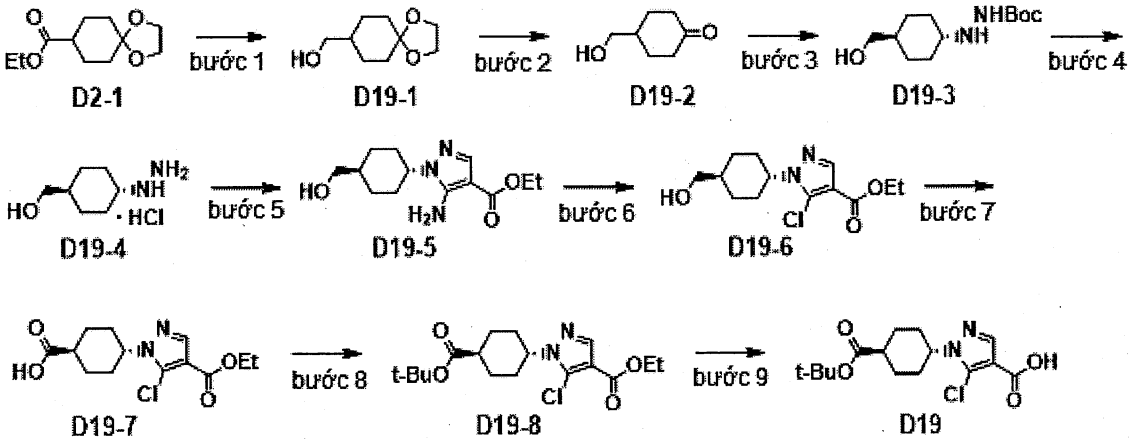
Bước 6: benzyl-1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazole-4-cacboxylat (D2-6)

Dung dịch của hợp chất D2-5 (31,0 g, 113,9 mmol) trong EtOH (150 mL) được thêm DIPEA (39,4 mL, 227,9 mmol) từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Dung dịch của hợp chất D1-4 (37,7 g, 125,3 mmol) trong EtOH (10 mL) được cho thêm từng giọt, toàn bộ dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 15% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D2-6 (20,0 g, 40%) là chất gôm màu nâu. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 6H), 1.3 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 7: axit trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D2)

Hỗn hợp hợp chất D2-6 (20,0 g, 45,6 mmol) và 5% Pd trên cacbon (10,0 g, 50% tính theo khối lượng) trong MeOH (200 mL) được khuấy dưới môi trường khí H2 (1 atm) trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng xe-lit, rửa bằng EtOAc (3 x 100 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được nghiền nhỏ với 10% EtOAc/hexan (2 x 25 mL) để mang lại hợp chất D2 (13,0 g, 82%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 4,42- 4,41 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[Ví dụ tham khảo D19]



Bước 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylmetanol (D19-1)

Huyền phù của LiAlH4 (5,69 g, 150 mmol) trong THF (100 mL) được cho thêm dung dịch của hợp chất D2-1 (21,4 g, 100 mmol) trong THF (100 mL) nhỏ giọt ở 0 °C và hỗn hợp phản ứng đã khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, được làm mát bằng nước (7 mL) và 6 M NaOH (7 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Na_2SO_4 (10 g) được cho thêm vào hỗn hợp, lọc qua miếng xe-lit và rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), nước (100 mL) và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D19-1 (17,0 g, định lượng) là dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng cho các bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: 4-(hydroxymetyl)xyclohexanon (D19-2)

Huyền phù của hợp chất D19- (17,0 g, 9,88 mmol) đã được khuấy trong axeton (100 mL) được cho thêm vào dung dịch HCl (2 M, 38 mL) ngậm nước và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi bị loại bỏ dưới áp suất giảm và sau đó được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất D19-2 (7,5 g, 51%) là chất gôm không màu.

Bước 3: tert-butyl 2-(trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)hydrazincacboxylat (D19-3)

Hỗn hợp của hợp chất D19-2 (2,0 g, 15,5 mmol) và Boc-hydrzin (2,26 g, 17 mmol) trong isopropanol (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. $Na(CN)BH_3$ (2,92 g, 45,6 mmol) và AcOH (1 mL, xúc tác) được cho thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 50% EtOAc / hexan là dung môi rửa giải) để thu được hợp chất D19-3 (820 mg, 22%) là chất bán rắn màu trắng.

Bước 4: (trans-4-hydrazinylxyclohexyl) metanol hydroclorua (D19-4)

Hỗn hợp của hợp chất D19-3 (1,8 g, 7,3 mmol) trong dioxan (40 mL) đã được khuấy được cho thêm HCl (20 mL, 73 mmol, 4 M trong dioxan) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, được sấy khô trên chân không cao để mang lại hợp chất D19-4 (1,7 g, thô) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 5: etyl-5-amin-1-(trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat(D19-5)

Dung dịch của hợp chất D19-4 (720 mg, 3,31 mmol) trong EtOH (20 mL) được cho thêm etyl-2-xyano-3-etoxyacrylat (448 mg, 2,65 mmol) và NaOAc (571 mg, 6,96 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần dư được làm lơ lửng trong nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 30% CH_3CN / nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D19-5 (320 mg, 37%) là chất rắn màu đỏ nâu.

Bước 6: etyl-5-clo-1-(trans-4-(hydroxymetyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D19-6)

Huyền phù của CuCl (103 mg, 1,04 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được

cho thêm tert-butyl nitrit (0,134 mL, 1,125 mmol) từng giọt ở 0 °C. Dung dịch của hợp chất D19-5 (200 mg, 0,749 mmol) trong CH_3CN (4 mL) được cho thêm từng giọt vào hỗn hợp trên ở 0 °C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và ở 70 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 40% EtOAc / hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D19-6 (68 mg, 31%) là chất bán rắn màu nâu.

Bước 7: axit trans-4-(5-clo-4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (D19-7)

Huyền phù của H_5IO_6 (159 mg, 0,698 mmol) trong CH_3CN được cho thêm CrO_3 (0,6 mg, 0,0061 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0 °C và dung dịch của hợp chất D19-6 (100 mg, 0,349 mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần dư được làm lơ lửng trong nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D19-7 (105 mg, định lượng) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 8: etyl-1-(trans-4-(tert-butoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-clo-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D19-8)

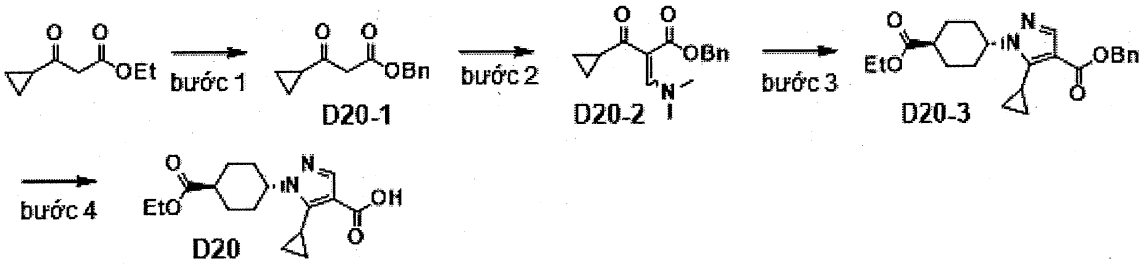
Hỗn hợp của hợp chất D19-7 (105 mg, 0,35 mmol) và Boc anhydrit (152 mg, 0,70 mmol) trong t-BuOH (5 mL) được cho thêm DMAP (13 mg, 0,105 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 35 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 90% CH_3CN/nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D19-8 (70 mg, 56%)

là chất gôm không màu.

Bước 9: axit 1-(trans-4-(tert-butoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-clo-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D19)

Dung dịch của hợp chất D19-8 (70 mg, 0,233 mmol) đã được khuấy trong THF/MeOH (4 mL, 1: 1) được cho thêm dung dịch LiOH (44 mg, 1,86 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được pha loãng bằng nước (5 mL), được axit hóa với 20% $KHSO_4$ ngậm nước pH 4 và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL) để mang lại hợp chất D19 (62 mg, 90%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 2,25-2,43 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 4H), 1,52-1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[Ví dụ tham khảo D20]



Bước 1: benzyl 3-xyclopropyl-3-oxopropanoat (D20-1)

Hỗn hợp của etyl 3-xyclopropyl-3-oxopropanoat (5,0 g, 32,0 mmol), rượu benzyl (8,2 mL, 80,0 mmol) và LiOCl (680 mg, 64 mmol) trong toluen (50 mL) được hồi lưu trong 48 giờ trong bình được trang bị thiết bị Dean-stark. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D20-1 (5,2 g, thô) là dầu màu nâu.

Bước 2: benzyl 2-(xyclopropancacbonyl)-3-(dimetylamin)acrylat (D20-2)

Hỗn hợp của hợp chất D20-1 (1,0 g, 4,58 mmol) và dimetylformamit dimetylaxetal (0,61 mL, 4,58 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL) được khuấy ở 100 °C trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng

nước (25 mL), nước muối (25 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D20-2 (1,2 g, thô) là chất gôm màu nâu hơi vàng.

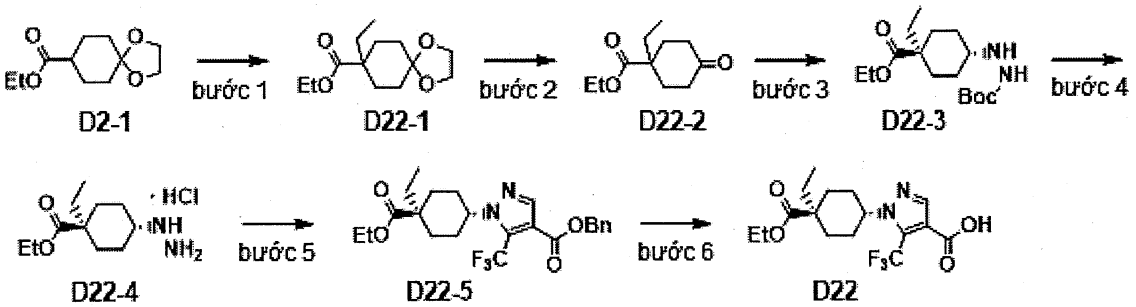
Bước 3: benzyl 5-xyclopropyl-1-(trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D20-3)

Dung dịch của hợp chất D1-2 (809 mg, 2,67 mmol) trong EtOH (20 mL) được cho thêm nhỏ giọt DIPEA (0,45 mL, 2,61 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó, dung dịch của hợp chất D20-2 (600 mg, 2,18 mmol) trong EtOH (5 mL) được cho thêm nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (25 mL), nước muối (25 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D20-3 (425 mg, có tạp chất) là chất gôm màu vàng.

Bước 4: axit 5-xyclopropyl-1-(trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D20)

Dung dịch của hợp chất D20-3 (425 mg, 1,07 mmol) trong THF/MeOH (20 mL, 1:1) đã được khuấy được cho thêm 10% Pd trên cacbon (80 mg, 20% tính theo khối lượng) và hỗn hợp được khuấy dưới khí H_2 (1 atm) trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và được rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được nghiền nhỏ với 10% EtOAc/hexan (2 x 20 mL) để mang lại hợp chất D20 (200 mg, thô) là chất rắn màu trắng.

[Ví dụ tham khảo D22]



Bước 1: etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-cacboxylat (D22-1)

Dung dịch của hợp chất D2-1 (2,1 g, 9,80 mmol) trong THF (24 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt LDA (2,0 M trong THF/heptan/etylbenzen, 7,3 mL, 14,7 mmol) ở -78 °C trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 15 phút trước khi cho thêm EtBr (1,09 mL, 14,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được hợp hóa được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D22-1 (2,07 g, 87%) là chất gôm không màu.

Bước 2: etyl 1-etyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (D22-2)

Dung dịch của hợp chất D22-1 (2,07 g, 8,54 mmol) trong axeton (60 mL) đã được khuấy được cho thêm HCl ngậm nước (2 M dung dịch, 40 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Axeton được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước và được chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D22-2 (1,85 g, 99%) là chất gôm không màu.

Bước 3: tert-butyl 2-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-etylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (D22-3)

Hợp chất D22-3 (1,57 g, 53%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất D22-2 (1,87 g, 9,43 mmol), tert-butyl hydrazincacboxylat (1,24 g, 9,4 mmol), AcOH (xúc tác) và $NaBH_3CN$ (1,78 g, 28,29 mmol) trong isopropanol (20 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo D2, bước 4.

Bước 4: etyl trans-1-etyl-4-hydrazinylxyclohexancacboxylat hydroclorua (D22-4)

Hợp chất D22-4 (1,36 g, 100%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất D22-3 (1,50 g, 4,78 mmol) và HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 8,3 mL, 33,4 mmol) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo D2, bước 5.

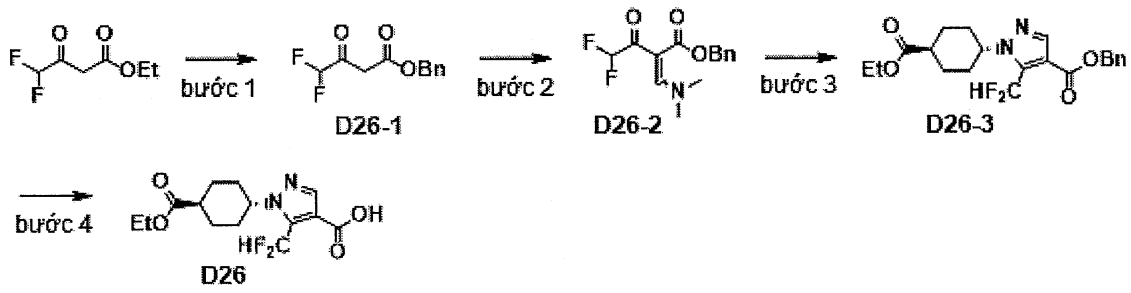
Bước 5: benzyl 1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-etylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D22-5)

Hợp chất D22-5 (820 mg, 86%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất D22-4 (600 mg, 2,1 mmol), hợp chất D1-4 (669 mg, 2,2 mmol) và DIPEA (0,43 mL, 2,52 mmol) trong EtOH (12 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D2, bước 6.

Bước 6: axit 1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-etylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D22)

Hợp chất D22 (285 mg, 98%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất D22-5 (363 mg, 0,80 mmol), 5% Pd trên cacbon (85 mg, 30% tính theo khối lượng) và H_2 (1 atm) trong MeOH (6 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D2, bước 7.

[Ví dụ tham khảo D26]



Bước 1: benzyl-4,4-diflo-3-oxobutanoat (D26-1)

Hợp chất D26-1 (7,5 mg, thô) thu được là dầu màu vàng từ phản ứng của etyl-4,4-diflo-3-oxobutanoat (5 g, 0,12 mmol) và BnOH (3,25 g, 30,0 mmol) trong toluen (50 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 3.

Bước 2: benzyl-2-((dimetylamin)metylen)-4,4-diflo-3-oxobutanoat (D26-2)

Hợp chất D26-2 (5,8 g, thô) thu được là dầu màu vàng từ phản ứng của D26-1 (5,3 g, 23,2 mmol), dimetylformamit dimetylaxetal (6,2 mL, 46,4 mmol) và AcOH (2,05 mL, 46,4 mmol) trong THF (50 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 4.

Bước 3: benzyl-5-(diflometyl)-trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D26-3)

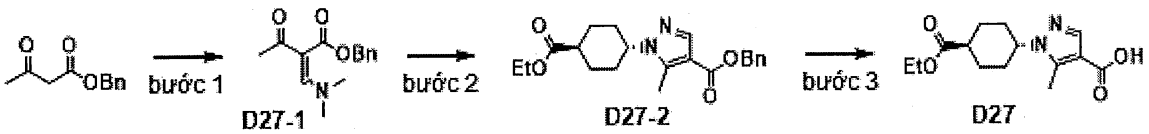
Hợp chất D26-3 (520 mg, 16%) thu được là chất rắn màu vàng nhạt từ phản ứng của hợp chất D26-2 (1,50 g, 5,28 mmol), hợp chất D1-2 (1,6 g, 5,28 mmol) và DIPEA (1,8 mL, 10,5 mmol) trong EtOH (30 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 5.

Bước 4: axit 5-(diflometyl)-trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D26)

Hợp chất D26 (255 mg, 63%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất D26-3 (520 mg, 1,28 mmol) và 5% Pd trên cacbon (70 mg, 30% tính theo khối lượng) trong EtOH (30 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 6.

LCMS (APCI): 317 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo D27]



Bước 1: benzyl 2-((dimetylamin)metylen)-3-oxobutanoat (D27-1)

Benzyl 3-oxobutanoat (1,1 g, 5,7 mmol), dimetylformamit dimetylaxetal (1 mL, 7,4 mmol) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và phần dư được đồng sôi bằng toluen (3 x 10 mL) để mang lại hợp chất D27-1 là dầu màu nâu (1,4 g, định lượng).

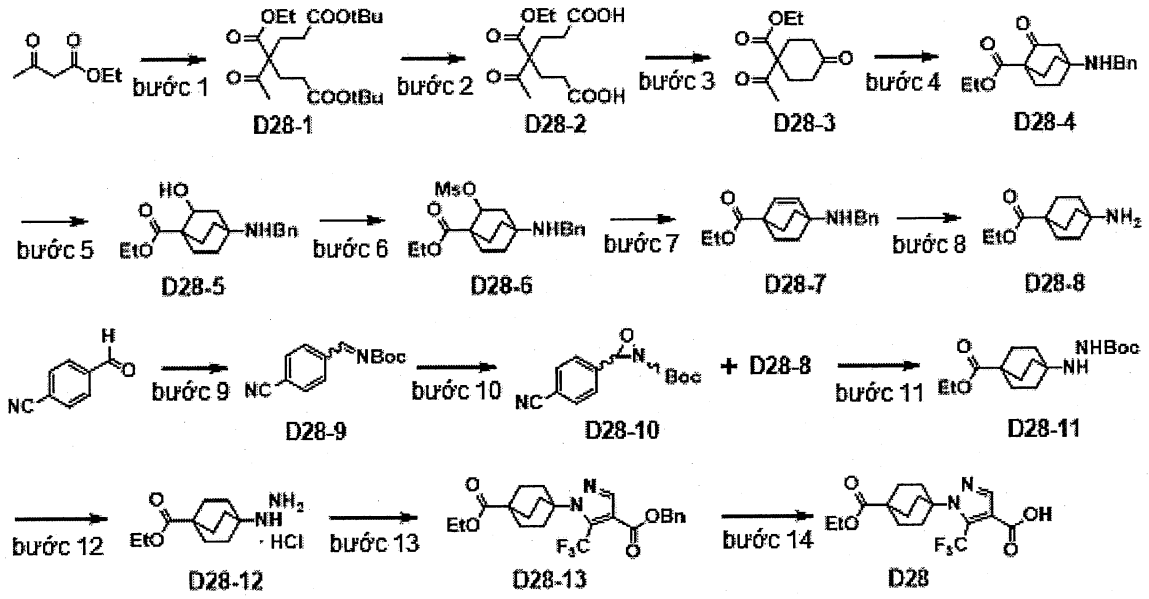
Bước 2: benzyl 1-((trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D27-2)

Dung dịch của hợp chất D1-2 (1,12 g, 4,3 mmol) trong EtOH (10 mL) được cho thêm nhỏ giọt DIPEA (1,2 mL, 6,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Dung dịch của hợp chất D27-1 (0,97 g, 3,94 mmol) trong EtOH (5 mL) được cho thêm nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D27-2 (0,78 g, 54%) là chất rắn màu trắng.

Bước 3: axit 1-((trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D27)

Dung dịch của hợp chất D27-2 (0,78 g, 2,1 mmol) trong MeOH (10 mL) đã được khuấy được cho thêm 5% Pd trên cacbon (0,19 g, 25% tính theo khối lượng) và hỗn hợp được khuấy dưới khí H_2 (1 atm) trong 2 h. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và được rửa bằng MeOH (3 x 20 mL). Chất lọc được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được nghiền nhỏ với 5% EtOAc/hexan (20 mL) để mang lại hợp chất D27 (0,5 g, 85%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,19 (t, J= 7,2 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 4,07 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

[Ví dụ tham khảo D28]



Bước 1: 1,5-di-tert-butyl 3-etyl 3-axetylpentan-1,3,5-tricacboxylat (D28-1)

Dung dịch của etyl 3-oxobutanoat (45 g, 345 mmol) và Triton-B (40%, % tính theo khối lượng dung dịch trong nước, 1,08 mg, 6,90 mmol) trong tert-BuOH (54 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt tert-butyl acrylat (100,72 g, 691 mmol) trong hơn 30 phút dưới môi trường khí N_2. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa nước (200 mL) và EtOAc (200 mL). Lớp nước được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D28-1 (140 g, định lượng) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,20 (q, J = 7,2 Hz 2H), 2,24-2,09 (m, 8H), 1,58 (s, 3H), 1,43 (s, 18H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: axit 4-axetyl-4-(etoxycacbonyl)heptanedioic (D28-2)

Dung dịch của hợp chất D28-1 (140 g, 326 mmol) trong DCM (350 mL) đã được khuấy được cho thêm TFA (350 mL) trong DCM (350 mL) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần dư được cùng làm bay hơi với toluen (3 x 200 mL) để mang lại hợp chất D28-2 (85 g, định lượng) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 3: etyl-1-axetyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (D28-3)

Huyền phù của hợp chất D28-2 (85 g, 310 mmol) trong axetic anhydrit (255 mL) đã được khuấy được cho thêm pyridin (27 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 145 °C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần dư được làm lơ lửng trong nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (14% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-3 (11 g, 17%) là chất gôm màu nâu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,44-2,42 (m, 6H), 2,23-2,20 (m, 5H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 4: etyl 4-(benzylamin)-2-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylat (D28-4)

Hỗn hợp của hợp chất D28-3 (25,0 g, 117 mol) và benzyl amin (38,6 mL, 353 mol) trong toluen (250 mL) đã được khuấy được cho thêm p-TsOH (0,22 g, 1,17 mmol), và hỗn hợp được hồi lưu trong 8 giờ trong bình được trang bị bộ chuyển đổi Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng. HCl (3 M, 250 mL) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, và toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước của 6 M NaOH pH 7. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Chiết xuất hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (50% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-4 (30 g, 85%) là chất rắn màu trắng ngà. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,40-7,21 (m, 5H), 6,44-6,32 (m, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước 5: etyl-4-(benzylamin)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylat (D28-5)

Dung dịch của hợp chất D28-4 (30,0 g, 99,0 mmol) trong EtOH (300 mL) đã được khuấy được cho thêm từng phần $NaBH_4$ dạng rắn (5,64 g, 148

mmol) ở 0 °C. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (150 mL), nước muối (150 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (80% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-5 (14 g, 46%) là chất rắn màu trắng.

Bước 6: etyl-4-(benzylamin)-2-((metylsulfonyl)oxy)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylat (D28-6)

Dung dịch của hợp chất D28-5 (14,0 g, 46,0 mmol) và Et_3N (12,8 mL,57,5 mmol) trong THF/toluen (125 mL, 1:4) được cho thêm MsCl (4,47 mL, 57,5 mmol) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng toluen (50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D28-6 (14 g, thô). Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7: etyl-4-(benzylamin)bixyclo[2.2.2]oct-2-ene-1-cacboxylat (D28-7)

Dung dịch của hợp chất D28-6 (17,6 g, 46,3 mol) và NaI (1,38 g, 9,25 mmol) trong toluen (170 mL) được cho thêm DBU (34,65 mL, 231 mmol) và DMA (50 mL), và toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở 120 °C trong 43 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 50% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-7 (8 g, 61%, qua hai bước) là chất rắn màu trắng ngà. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,36-7,32 (m, 5H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 8: etyl-4-aminbixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylat (D28-8)

Dung dịch của hợp chất D28-7 (8,0 g, 28,0 mmol) trong MeOH (80 mL)

đã được khuấy được cho thêm 10% Pd trên cacbon (1,6 g, 20% tính theo khối lượng) và toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ dưới môi trường khí H_2 (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và được rửa bằng MeOH (2 x 30 mL). Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D28-8 (5,2 g, 94%) là chất gôm không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,56-1,55 (m, 8H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 9: tert-butyl 4-xyanobenzylidencacbamat (D28-9)

Hỗn hợp của 4-formylbenzonitril (12,0 g, 9,16 mol) và tert-butyl (triphenylphosphoranyliden)cacbamat (36,3 g, 9,61 mol) trong toluen (60 mL) được hồi lưu trong 18 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc. Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất D28-9 (13 g, thô) là chất gôm không màu.

Bước 10: tert-butyl 3-(4-xyanophenyl)-1,2-oxaziridin-2-cacboxylat (D28-10, hỗn hợp của đồng phân cis- và trans-)

Dung dịch của hợp chất D28-9 (13 g, 1,67 mmol) trong $CHCl_3$ (220 mL) được cho thêm dung dịch của K_2CO_3 (50 g) trong nước (400 mL) trước khi làm lạnh ở 0 °C, và hỗn hợp được khuấy mạnh. Dung dịch của Oxon (80 g) trong nước (800 mL) trước khi làm lạnh được cho vào, và toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được lặp đi lặp lại 10 lần như thế. Lớp hữu cơ được hóa hợp được tách ra, được rửa bằng nước (200 mL), nước muối (200 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 45-50% CH_3CN/nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-10 (1,3 g, 14% qua hơn hai bước) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, hỗn hợp của cis- và trans-): δ 7,73-7,58 (m, 6,5H), 5,29 (s, 0,3H), 5,06 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 11: tert-butyl 2-(4-(etoxycacbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)hydrazincacboxylat (D28-11)

Hỗn hợp của hợp chất D28-8 (0,8 g, 4,04 mmol) và hợp chất D28-10 (1,03 g, 4,24 mmol) trong DCM (20 mL) được khuấy trong 3 giờ ở 0 °C. Hỗn

hợp phản ứng được làm mát bằng nước (10 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (10 mL), nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-11 (0,6 g, 50%) là chất rắn màu trắng.

Bước 12: etyl-4-hydrazinylbixyclo [2.2.2] octan-1-cacboxylat hydroclorua (D28-12)

Hỗn hợp của hợp chất D28-11 (0,6 g, 1,92 mmol) và 4 M HCl trong dioxan (4,80 mL, 19,2 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được cùng làm bay hơi với hexan hai lần để mang lại hợp chất D28-12 (0,58 g, thô) là chất rắn màu trắng.

Bước 13: benzyl 1-(4-(etoxycacbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D28-13)

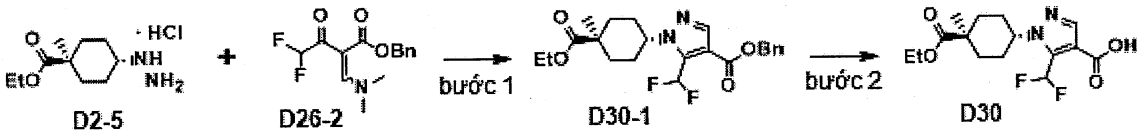
Hỗn hợp của hợp chất D28-12 (0,58 g, 2,04 mmol) đã được khuấy và DIPEA (0,69 mL, 4,08 mmol) trong EtOH (10 mL) được cho vào dung dịch của hợp chất D1-4 (0,64 g, 2,15 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D28-13 (0,2 g, 21%) là chất gôm màu vàng nhạt. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,81-7,80 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 5,29 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27-2,23 (m, 6H), 2,02-1,99 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 14: axit 1-(4-(etoxycacbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D28)

Dung dịch của hợp chất D28-13 (0,2 g, 0,44 mmol) trong MeOH đã được khuấy được cho thêm 10% Pd trên cacbon (40 mg, 30% tính theo khối lượng), và tất cả hỗn hợp được khuấy dưới môi trường khí H_2 (1 atm) trong 5 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit, được rửa bằng MeOH (3 x 30 mL). Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được nghiền nhỏ với hexan (2 x 10 mL) và chất rắn thu được được lọc để mang lại hợp chất D28 (0,15 g, 93%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,90 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,26 (m, 6H), 2,04-2,00 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[Ví dụ tham khảo D30]



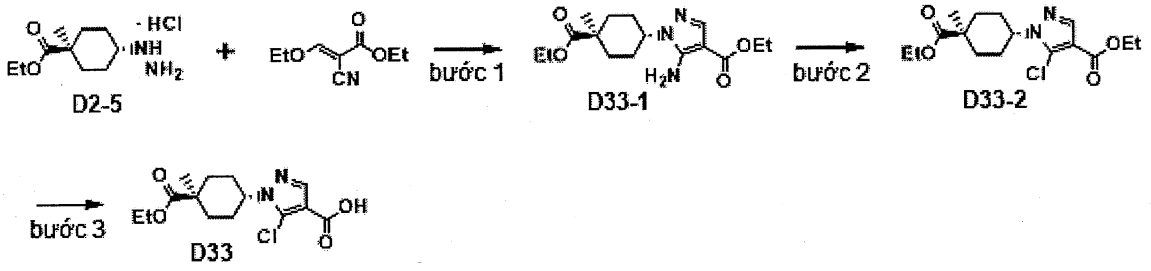
Bước 1: benzyl-5-(diflometyl)-trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D30-1)

Hợp chất D30-1 (1,91 g, 50%) thu được là chất rắn màu vàng nhạt từ phản ứng của hợp chất D26-2 (2,7 g, 9,55 mmol), hợp chất D2-5 (2,6 g, 9,55 mmol) và DIPEA (3,3 mL, 19,1 mmol) trong EtOH (50 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 5. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 6H), 5,30 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 6H), 1,3 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: axit 1-trans-4-(etoxycacbonyl)xyclohexyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D30)

Hợp chất D30 (1,19 g, 79%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất D30-1 (1,91 g, 4,54 mmol) và 5% Pd trên cacbon (200 mg, 10% tính theo khối lượng) trong EtOH (30 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ tham khảo D1, bước 6. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,51 (t, J = 51,6 Hz), 4,4-4,42 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,2-2,25 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[Ví dụ tham khảo D33]



Bước 1: Etyl 5-amin-1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D33-1)

Dung dịch của etyl 2-xyano-3-etoxyacrylat (19 g, 70 mmol) và hợp chất D2-5 (11,96 g, 70 mmol) trong EtOH (100 mL) được cho thêm natri axetat (11,54 g, 140 mmol) và hỗn hợp được hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D33-1 (16 g, 45%) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: etyl 5-cloro-10-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (D33-2)

Hỗn hợp của đồng (I) clorua (0,77 g, 7,8 mmol) trong CH_3CN (10 mL) đã được khuấy ở 0 °C được cho thêm tert-butyl nitrit (0,92 mL, 7,8 mmol). Dung dịch của hợp chất D33-1 (1,26 g, 3,9 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và ở 60 °C trong 1 nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 6 M HCl (10 mL) ở 0 °C và được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D33-2 (0,3 g, 37%) là chất gôm không màu.

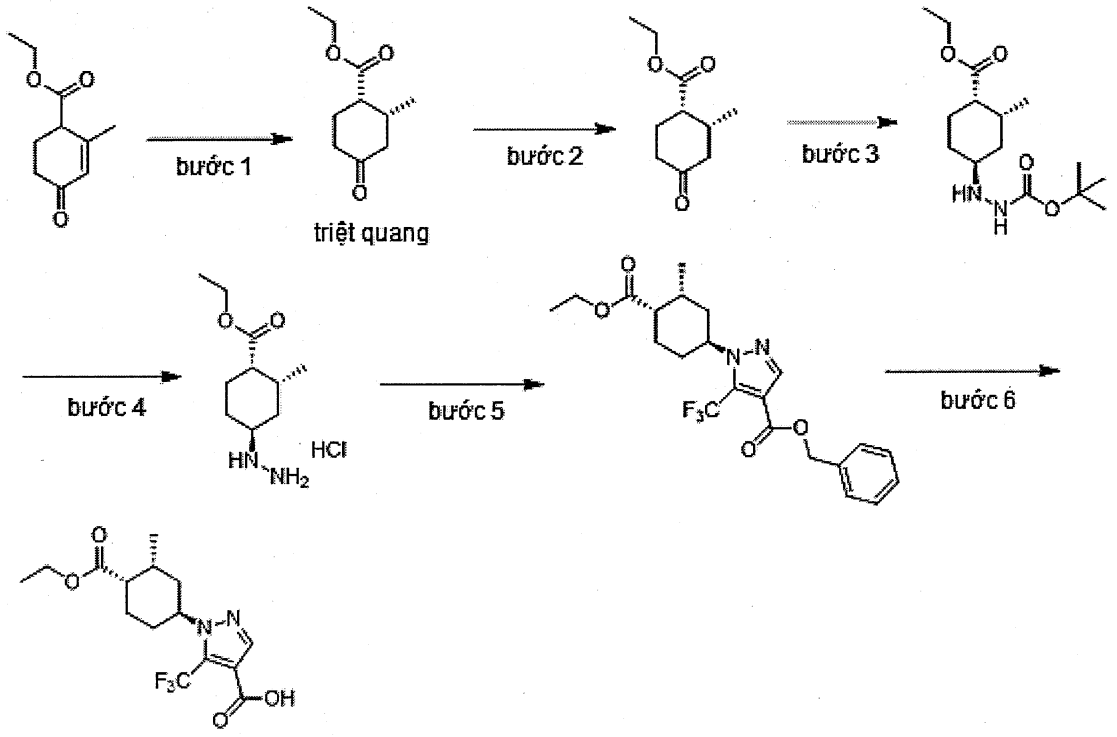
Bước 3: axit 5-clo-1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (D33)

Dung dịch của hợp chất D33-2 (0,6 g, 1,75 mmol) trong EtOH (10 mL)

được cho thêm nhỏ giọt 1 N dung dịch NaOH ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 3 và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 80% CH_3CN/nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất D33 (0,4 g, 55%) là chất rắn màu trắng ngà.

[Ví dụ tham khảo D41]

Axit 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic



Bước 1: (1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (Triệt quang)

Bình Parr được cho thêm palladi 10% trên cacbon (degussa loại ướt) (4,47 g, 4,20 mmol) trong EtOH (378 mL). Sau đó etyl 2-metyl-4-oxo-2-xyclohexen-1-cacboxylat (23,65 mL, 140 mmol) và 5 N axit clohydric (1,679 mL, 8,40 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Không khí trong bình được loại bỏ, và sau đó được lấp đầy bằng hydro (50 psi). Hỗn hợp được khuấy dưới điều kiện hydro hóa trong 30 phút. Quy trình phản ứng được kiểm soát bằng LC/MS và TLC (50% EtOAc/hexan; thuốc tím) mà được đề xuất hoàn

thành phản ứng. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOH. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký qua Interchim (15 micrômet) cột silica-gel (220 g), rửa giải bằng gradien 0-50% EtOAc trong hexan, để mang lại (1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (18,277 g, 99 mmol, hiệu suất 70,9%) (triệt quang) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (dtt, 2H), 2,85 (td, J=4,25, 8,31 Hz, 1H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,31 (ddd, J=6,06, 8,75, 14,72 Hz, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,14 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,85 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 185,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: (1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (bất đối xứng)

(1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (triệt quang) được chia vào trong đỉnh bất đối xứng 1 và đỉnh bất đối xứng 2 bằng pha thông thường HPLC; hệ thống pha thông thường Varian Cacdinals SD1 (10 x 50 cm; cột AS 20 micrômet). Phương pháp: 10% EtOH trong Heptan Lưu lượng: 400 mL/phút. Nhận diện: 220 nm, 300 nm. Phương pháp tinh chế này mang lại đỉnh 1 (1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (>98% ee) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (ddquin, 2H), 2,85 (td, J=4,25, 8,31 Hz, 1H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,31 (ddd, J=6,16, 8,66, 14,72 Hz, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 3H), 0,98 (d, J=6,85 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 185,0 $(M+H)^+$, đỉnh 2 (1R,2S)-etyl 2-methl-4-oxoxyclohexancacboxylat (>95% ee) là dầu không màu, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (ddquin, 2H), 2,85 (td, J=4,13, 8,36 Hz, 1H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,31 (ddd, J=6,16, 8,66, 14,72 Hz, 1H), 2,01-2,21 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,14 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,85 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 185,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: tert-butyl 2-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl) hydrazincacboxylat

Bình cầu đáy tròn 3 cổ 500-mL được cho thêm (1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (10,00 g, 54,3 mmol) trong cloroform (201 mL). Sau đó AcOH, nước đá (3,13 mL, 54,3 mmol), và tert-butyl cacbazat (7,89 g, 59,7 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Bình được đặt vào bể trước khi

đun nóng (30 °C) và khuấy trong 10 phút. Sau đó $NaBH(OAc)_3$ (34,5 g, 163 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng với lượng nhỏ. Bể được lấy ra sau khi cho thêm và toàn bộ hỗn hợp được khuấy dưới môi trường khí trơ trong 16 giờ. Diễn biến của phản ứng được giám sát bằng LC/MS và TLC (30% EtOAc/DCM; chất màu Ninhydrin) mà được đề xuất hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp được trung hòa bằng cách thêm từ từ $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi nguyên liệu được trung hòa, các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (3x). Chiết xuất hữu cơ được hóa hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong chân không. Mẫu thô được phân tích bằng TLC (30% EtOAc/hexan; thuốc màu ninhydrin; Peak 1: Rf= 0,46 & Peak 2: Rf= 0,38). Nguyên liệu thô được chia thành hai phần và được tinh chế bằng sắc ký bằng Interchim (25 micrômet) cột silica-gel (300 g) *(hai cột 300 Gram được sử dụng), rửa giải bằng gradien 0-30% EtOAc trong hexan, để mang lại tert-butyl 2-((1R,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl) hydrazincacboxylat (8,512 g, 28,3 mmol, hiệu suất 52,2%) (đỉnh 1; Cis) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,03-6,28 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 2H), 3,59-3,90 (m, 1H), 2,76-2,97 (m, 1H), 2,55 (d, J=2,74 Hz, 1H), 2,01 (dd, J=3,03, 13,40 Hz, 1H), 1,59-1,77 (m, 3H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 10H), 1,19-1,31 (m, 3H), 1,02 (d, J=7,04 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 301,1 $(M+H)^+$ và tert-butyl 2-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl) hydrazincacboxylat (5,089 g, 16,94 mmol, hiệu suất 31,2%) (Peak 2; trans) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89-8,27 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,08-4,19 (m, 1H), 2,74-2,93 (m, 1H), 2,21-2,46 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,66 (d, J=3,91 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,14-1,26 (m, 5H), 0,79 (d, J=7,04 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 301,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: (1S,2R,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat hydroclorua

Bình cầu đáy trong 250-mL được cho tert-butyl 2-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (5,089 g, 16,94 mmol) trong EtOH (56,5 mL). Sau đó hydro clorua, 4,0 M dung dịch trong 1,4-dioxan (72,0 mL, 288 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Toàn bộ hỗn hợp

được khuấy dưới môi trường khí trơ qua đêm. Diễn biến của phản ứng được giám sát bởi TLC (30% EtOAc trong hexan; thuốc màu ninhydrin) mà đề xuất hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần dư được pha loãng bằng hexan và được cô đặc trong chân không. Việc này mang lại (1S,2R,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat hydroclorua (4,60 g) là chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được đưa vào bước tiếp theo của việc hóa hợp mà không cần tinh chế thêm. LCMS (ESI) m/z 201.2 $(M+H)^+$.

Bước 5: benzyl 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat

Bình cầu đáy tròn 250-mL được cho thêm (1S,2R,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat hydroclorua (4,00 g, 16,90 mmol) và DIPEA (4,43 mL, 25,3 mmol) trong EtOH (84 mL). Sau đó dung dịch của (Z)-benzyl 2-((dimetylamin)metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (5,09 g, 16,90 mmol) trong EtOH (84 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy dưới môi trường khí trơ ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Diễn biến của phản ứng được giám sát bằng LC/MS và TLC (30% EtOAc/hexan) cho thấy hầu hết là nguyên liệu được mong muốn LCMS (ESI) m/z 461,2 $(M+Na)^+$, mà không còn lại bất kỳ nguyên liệu bắt đầu nào. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký thông qua Interchim (25 micrômet) cột silica-gel (200 g), rửa giải bằng gradien 0-30% EtOAc trong hexan, để mang lại benzyl 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (5,631 g, 12,84 mmol, hiệu suất 76%) là dầu màu vàng nhạt, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,14 (s, 1H), 7,32-7,45 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 2H), 2,65 (td, J=4,50, 11,54 Hz, 1H), 2,13 (dt, J=4,50, 12,42 Hz, 1H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,73 (d, J=4,89 Hz, 3H), 1,16-1,23 (m, 3H), 0,92 (d, J=7,04 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 461,2 $(M+Na)^+$.

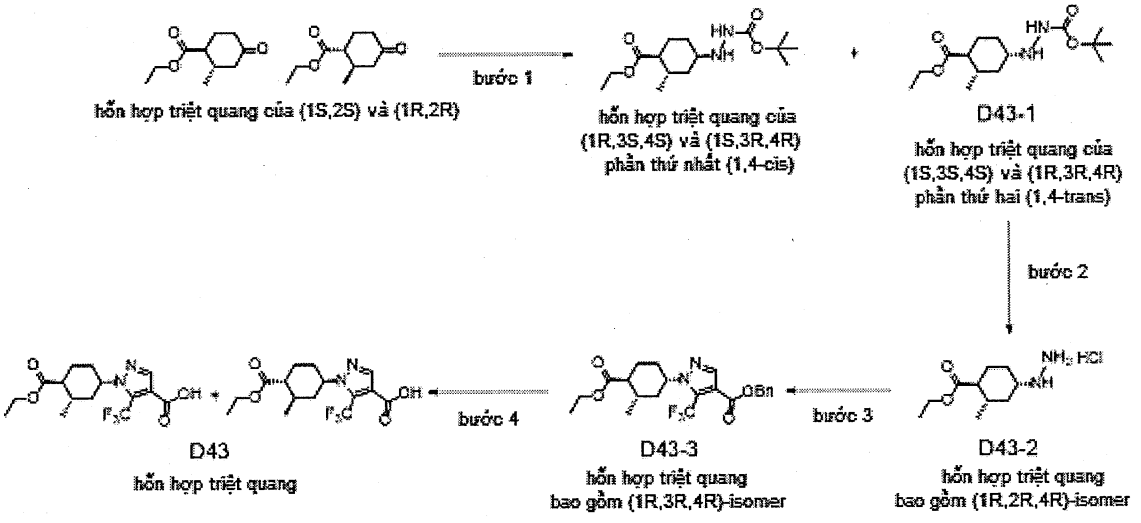
Bước 6: axit 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

*(Sự hydro hóa được thực hiện với thiết bị dạng vali)

Lọ được tăng áp nén được nạp palladi 10% tính theo khối lượng (trên cơ sở khô) trên cacbon đã được hoạt hóa, ướt (1,367 g, 1,284 mmol) trong khi dưới luồng khí N_2. Sau đó dung dịch của benzyl 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (5,631 g, 12,84 mmol) ở tỷ lệ 1:1 so với EtOH (32,1 mL)/EtOAc (32,1 mL) được cho thêm vào lọ. Môi trường khí của hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí hydro (3x). Phản ứng được khuấy mạnh trong điều kiện hydro hóa (35 psi) trong 2,5 giờ. Diễn biến của phản ứng được giám sát bằng LC/MS, mà đề xuất hoàn thành phản ứng LCMS (ESI) m/z 371.2 $(M+Na)^+$. Hỗn hợp được lọc qua nút xelit và chất lọc được cô đặc trong chân không. Phần dư được pha loãng bằng hexan và được khuấy. Chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc và chất rắn được rửa bằng hexan. Việc này mang lại axit 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (3,810 g, 10.94 mmol, hiệu suất 85%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91-8,21 (m, 1H), 4,47-4,69 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 1H), 2,12 (dt, J=4,21, 12,37 Hz, 1H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 3H), 1,19 (t, J=7,04 Hz, 3H), 0,92 (d, J=7,04 Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z 371,2 $(M+Na)^+$.

[Ví dụ tham khảo D43]

Axit 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic phức hợp với axit 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1:1) (D43)



Bước 1: tert-butyl 2-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat phức hợp với tert-butyl 2-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (1:1) (D43-1)

Hỗn hợp triệt quang đồng nhất của (1R,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (1:1) (1,600 g, 8,68 mmol) được cho thêm tert-butyl cacbazat (1,263 g, 9,55 mmol), AcOH (1,038 mL, 17,98 mmol), và $NaBH(OAc)_3$ (6,00 g, 28,3 mmol). Hỗn hợp không đồng nhất màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 24 giờ, LCMS (ESI) và TLC chỉ báo rằng phản ứng đã hoàn thành, hai đỉnh là 323,1 (M+Na).

[TLC]: (30% EtOAc trong Hexan, được biến màu bằng axit phosphomolybdic trong EtOH)

R_f của chất phản ứng = 0,47, R_f của sản phẩm được mong đợi 1,4-cis- = 0,42, R_f của sản phẩm được mong đợi 1,4-trans- = 0,25. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là dầu không màu. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 25% EtOAc trong hexan để mang lại hai phần:

Phần thứ nhất cho vết cao hơn (1,4-cis): (R_f =0,42 ở 30% của EtOAc trong Hexan) tert-butyl 2-((1R,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat phức hợp với tert-butyl 2-((1S,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (1:1) (1,4418 g, 4,80 mmol, hiệu suất 55,3%) là xi rô màu vàng nhạt: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 (1 H, br, s,), 4,14 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,25 (1 H, br, s,), 1,12 - 2,22 (21 H, m), 0,88 (3 H, d, J=6,6 Hz); LCMS (ESI) m/z 301,1 $(M+H)^+$ và m/z 323,1 $(M+Na)^+$.

Phần thứ hai cho dấu thấp hơn (1,4-trans): Sản phẩm được mong đợi (R_f = 0,25 ở 30% của EtOAc trong Hexan) tert-butyl 2-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat phức hợp với tert-butyl 2-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (1:1) (D43-1) (0,5467 g, 1,820 mmol, hiệu suất 20,96%) là chất rắn dạng xi rô màu trắng ngà. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 (1H, br, s,), 4,06-4,23 (2H, m), 2,81-2,99 (1H, m), 1,65-2,07 (5H, m), 1,39-1,56 (10H, m), 1,20-1,31 (4H, m), 0,99-1,16 (1H, m), 0,79-0,96 (4H, m); LCMS (ESI) m/z 323,1 $(M+Na)^+$.

[Lưu ý]: Phần thứ hai được sử dụng trong bước 2.

Bước 2: (1R,2R,4R)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) dihydroclorua (D43-2)

Hỗn hợp của tert-butyl 2-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat phức hợp với tert-butyl 2-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (1:1) (D42-1) (0,5245 g, 1,746 mmol) trong EtOH (4.37 mL) được cho thêm hydro clorua, 4 M trong 1,4-dioxan (4,37 mL, 17,46 mmol). Hỗn hợp màu vàng nhạt trong được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 42 giờ (hỗn hợp không đồng nhất màu trắng), LC-MS (ESI) cho thấy phản ứng đã hoàn tất, sản phẩm được mong đợi (m/z 201.2 (M+1)) được tạo thành. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để mang lại (1R,2R,4R)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) dihydroclorua (D43-2) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,07 (2H, q, J=7,0 Hz), 2,88-3,05 (1H, m), 2,04 (2H, t, J=11,6 Hz), 1,80-1,96 (2H, m), 1,52-1,73 (1H, m), 1,12-1,46 (5H, m), 0,78-1,08 (4H, m); LCMS (ESI) m/z 201,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: benzyl 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat phức hợp với benzyl 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (1:1) (D43-3)

Hỗn hợp của (1R,2R,4R)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-hydrazinyl-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) dihydroclorua (D42-2) (0,413 g, 1,745 mmol) trong EtOH (13,42 mL) được cho thêm DIPEA (0,669 mL, 3,84 mmol) theo sau là dung dịch của (Z)-benzyl 2-((dimetylamin)metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (0,526 g, 1,745 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp màu nâu trong được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 15 giờ, LC-MS (ESI) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, sản phẩm được mong đợi (m/z 439,1 (M+1)) được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần dư được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 100 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu nâu. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 10% EtOAc trong hexan để mang lại benzyl 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat phức hợp với benzyl 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (1:1) (D43-3) (0,4258 g, 0,971 mmol, hiệu suất 55,7%) là xi rô màu vàng: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06-8,17 (1H, m), 7,29-7,50 (5H, m), 5,29 (2H, s), 4,42-4,60 (1H, m), 4,10 (2H, q, J=7,1 Hz), 1,48-2,13 (8H, m), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,89 (3H, d, J=6,0 Hz); LCMS (ESI) m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic phức hợp với axit 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1:1) (D43)

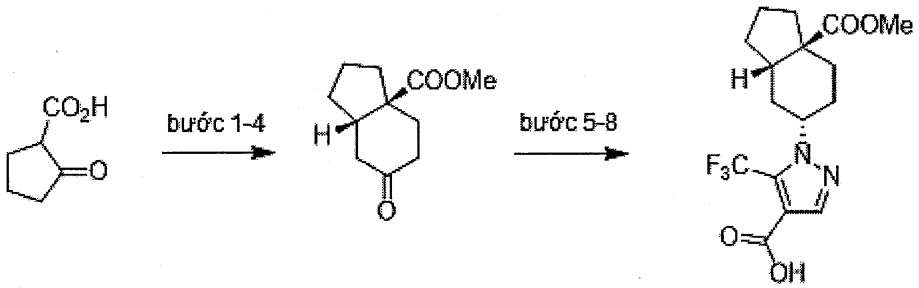
Lọ được tăng áp được nạp paladi 10% tính theo khối lượng trên cacbon đã hoạt hóa (0,103 g, 0,097 mmol) trong khi dưới luồng khí nitơ. Sau đó dung dịch của benzyl 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat phức hợp với benzyl 1-((1S,3S,4S)-4-

(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (1:1) (D43-3) (0,4258 g, 0,971 mmol) ở tỷ lệ 1:1 hỗn hợp của EtOH (2,428 mL)/EtOAc (2,428 mL) được cho thêm vào lọ. Môi trường phản ứng được làm sạch bằng khí hydro (3 lần). Phản ứng được khuấy mạnh dưới sự hydro hóa (33 psi) ở 21 °C. Sau 3 giờ, LCMS (ESI) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Chất lọc được cô đặc trong chân không để mang lại axit 1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic phức hợp với axit 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1:1) (D43) (0,3224 g, 0,926 mmol, hiệu suất 95%) là chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ13,14 (1H, br, s,), 8,01 (1H, s), 4,40-4,59 (1H, m), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 1,48-2,16 (8H, m), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,89 (3H, d, J=6,0 Hz); LCMS (ESI) m/z 349,1 $(M+H)^+$.

[Ví dụ tham khảo D48]

Axit 1-((3aS,5R,7aS)-3a-(metoxycacbonyl)octahydro-1H-inden-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic



Bước 1: metyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl) xyclopentancacboxylat

Dung dịch metyl 2-oxoxyclopentancacboxylat (2,000 mL, 14,07 mmol), metyl vinyl xeton (1,381 mL, 16,88 mmol) và trietylamin (2,94 mL, 21,10 mmol) trong toluen (20 mL) được đun nóng ở 40 °C trong 24 giờ. Phản ứng được để ở nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NH_4Cl bão hòa, được sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký trên

silicagel sử dụng 0-50% heptan/EtOAc để mang lại dầu không màu là metyl 2-oxo-1- (3-oxobutyl) xyclopentancacboxylat (2,0 g, 9,42 mmol, hiệu suất 67,0%).

Bước 2: metyl 5-(pyrrolidin-1-yl)-2,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-7a-cacboxylat

Dung dịch metyl 2-oxo-1-(3-oxobutyl) xyclopentancacboxylat (2,0 g, 9,42 mmol, hiệu suất 67,0%) và pyrrolidin (2,354 mL, 28,1 mmol) trong toluen khô (25 mL) được đun nóng hồi lưu dưới môi trường khí nitơ trong nồi ngưng Dean Stark trong 16 giờ. Phản ứng hoàn thành và được cô đặc. Phần dư được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và được cô đặc để mang lại dầu hơi xanh là metyl 5- (pyrrolidin-1-yl) -2,6,7,7a-tetrahydro-1H-inden-7a-cacboxylat (3,3 g, 13,34 mmol, hiệu suất 95%) để được sử dụng.

Bước 3: metyl 6-oxo-2,3,3a, 4,5,6-hexahydro-1H-inden-3a-cacboxylat

Enamin thô từ bước 2 được hòa tan trong toluen (20 mL) và dung dịch natri axetat (1.360 mL, 25,3 mmol) trong AcOH / nước (4/4 mL) được cho thêm vào và hỗn hợp thu được được đun nóng đến hồi lưu dưới môi trường khí nitơ trong 2 giờ. Phản ứng hoàn thành, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, NH_4Cl bão hòa, $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô đặc và được sắc ký trên silicagel sử dụng 0-30% heptan/EtOAc để mang lại metyl 6-oxo-2,3,3a, 4,5,6-hexahydro-1H-inden-3a -cacboxylat (1,32 g, 6,80 mmol, hiệu suất 48,3%) là dầu màu vàng nhạt. MS m/z=195,2 $[M + H]^+$.

Bước 4: (3aS, 7aR)-metyl 6-oxooctahydro-1H-inden-3a-cacboxylat

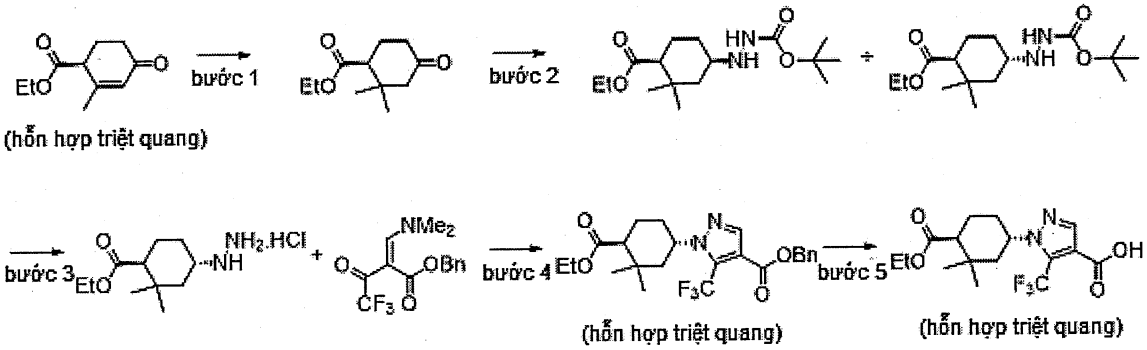
Dung dịch metyl 6-oxo-2,3,3a, 4,5,6-hexahydro-1H-inden-3a-cacboxylat (1,32 g, 6,80 mmol) đã được khuấy trong EtOH (30 mL) được cho thêm palladi, 10 % tính theo khối lượng (trên cơ sở khô) trên cacbon đã được hoạt hóa, làm ướt, Degussa e101 ne/w (0,120 mL, 6,80 mmol) và hỗn hợp thu được được trải qua quá trình hydro hóa bằng cách sử dụng bộ dụng cụ hydro hóa trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng xelit, được cô đặc và được sắc ký trên silicagel sử

dụng 0-25% heptan/hexan để mang lại (3aS, 7aR) -metyl 6 oxooctahydro-1H-inden-3a-cacboxylat (0,278 g, 1,417 mmol, hiệu suất 20,84%) và (3AS, 7AS) -metyl 6 oxooctahydro-1H-inden-3a-cacboxylat (0,394 g, 2,008 mmol, hiệu suất 29,5%) là dầu không màu. MS m/z=181,2 $[M + H]^+$.

Bước 5 đến bước 8. Axit 1-((3aS,5R,7aS)-3a-(metoxycacbonyl)octahydro-1H-inden-5-yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic được điều chế từ (3aS,7aR)-metyl 6-oxooctahydro-1H-inden-3a-cacboxylat sử dụng các quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ D22. MS m/z=361,2 $[M + H]^+$.

[Ví dụ D55]

Axit trans-1-(4-(Etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (hỗn hợp triệt quang)



Bước 1: Etyl 2,2-dimetyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (hỗn hợp triệt quang)

Metyllithi (170 mL dung dịch 1,6 M với Et_2O, 260 mmol) được cho thêm vào hỗn hợp đang khuấy của đồng (I) iodua (25 g, 130 mmol) và Et_2O (130 mL) ở -40 °C dưới môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút ở -40 °C, etyl 2-metyl-4-oxo-2-xyclohexen-1-cacboxylat (12 g, 66 mmol) được cho thêm vào. Sau khi khuấy trong 30 phút ở -40 °C, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến -20 °C. Sau khi khuấy trong 90 phút ở -20 °C, dung dịch amoni clorua bão hòa ngậm nước và EtOAc được thêm vào tuần tự, hỗn hợp được phân chia giữa amoni clorua bão hòa ngậm nước và EtOAc, các lớp đã được tách ra, các vật liệu hữu cơ được rửa liên tục bằng amoni clorua bão hòa (2×) và nước muối, Na_2SO_4 sấy khô, được lọc và phần lọc được cô đặc. Phần dư được hòa tan với

DCM, silicagel (39 g) được thêm vào dung dịch, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được sắc ký nhanh trên silicagel (gradien rửa giải; 19: 1 tới 9: 1 hexan-EtOAc) để mang lại etyl 2,2-dimetyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (8,9 g, hiệu suất 68%; hỗn hợp triệt quang) là dầu màu vàng trong suốt.

Bước 2: tert-Butyl trans-2-4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl) hydrazincacboxylat (hỗn hợp triệt quang)

$NaBH(OAc)_3$ (29 g, 140 mmol) được cho thêm vào dung dịch đang khuấy của etyl 2,2-dimetyl-4-oxoxyclohexancacboxylat (8,9 g, 45 mmol, từ bước 1; vật liệu triệt quang), cacbazat tert-butyl (6,5 g, 49 mmol), AcOH lạnh (7,8 mL, 140 mmol), và THF (90 mL). Sau khi khuấy trong 26 giờ, hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, hỗn hợp được khuấy trong 60 phút, được phân chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa thêm, các lớp được tách, các chất hữu cơ được rửa tuần tự bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và nước muối, sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng DCM, silicagel (42 g) được cho thêm vào dung dịch, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được sắc ký nhanh trên silicagel (gradien làm rửa giải; 9:1 tới 4:1 hexan-EtOAc) và các vật liệu được tách chứa sản phẩm mong muốn được đưa vào lại để sắc ký nhanh trên silicagel (5:1 hexan-EtOAc) để mang lại tert-butyl (etoxycacbonyl) -3,3-dimetylxyclohexyl) hydrazincacboxylat-trans 2-4- (0,79 g, hiệu suất 5,6%; hỗn hợp triệt quang) là dầu không màu.

Bước 3: Etyl trans-4-hydrazinyl-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat hydro clorua (hỗn hợp triệt quang)

Hydro clorua (3,1 mL của 4,0 M dung dịch với 1,4-dioxan, 13 mmol) được cho thêm vào dung dịch đang khuấy tert-butyl trans 2-4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl) hydrazincacboxylat (0,79 g , 2,5 mmol, từ bước 2; nguyên liệu triệt quang) và EtOH (5,0 mL), và sau đó hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60 °C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 60 °C, hỗn hợp phản ứng

được để nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại etyl trans-4-hydrazinyl-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat hydro clorua (0,63 g, hiệu suất 100%; hỗn hợp triệt quang) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 4: Benzyl trans-1-4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (hỗn hợp triệt quang)

Dung dịch (Z)-benzyl 2-((dimetylamin)metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (0,76 g, 2,5 mmol) và EtOH (2,4 mL) được cho thêm vào dung dịch đang khuấy của etyl trans-4-hydrazinyl-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat hydroclorua (0,63 g, 2,5 mmol, từ bước 3; hỗn hợp triệt quang), DIPEA (0,96 mL, 5,5 mmol) và EtOH (6,0 mL). Sau khi khuấy trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được được cô đặc dưới áp suất giảm, phần dư được phân chia giữa EtOAc và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, các lớp được tách ra, vật liệu hữu cơ được rửa liên tục bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và nước muối, sấy khô (Na_2SO_4), được lọc, và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng DCM, silicagel (5,0 g) được thêm vào dung dịch, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được đưa vào sắc ký nhanh trên silicagel (19:1 hexan-EtOAc) để mang lại benzyl trans-1-4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (0,76 g, hiệu suất 67%; hỗn hợp triệt quang) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,46-7,29 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 4,67-4,52 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,12-1,84 (m, 5H), 1,69 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H) , 1,07 (s, 3H). LCMS (ESI): 453,0 $(M + H)^+$.

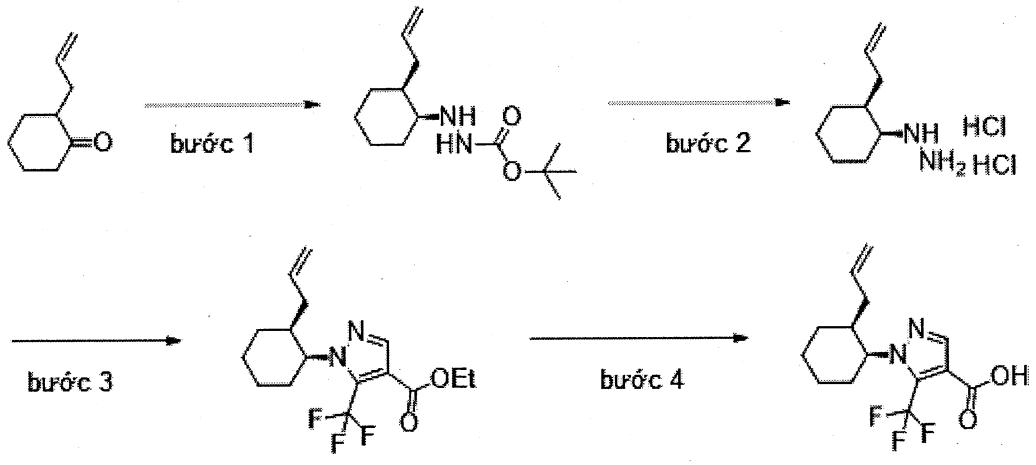
Bước 5: Axit trans-1-(4-(Etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (hỗn hợp triệt quang)

Hỗn hợp đang khuấy benzyl trans-1-4- (etoxycacbonyl) -3,3-dimetylxyclohexyl) -5- (triflometyl) -1H-pyrazol-4-cacboxylat (0,76 g, 1,7 mmol, từ bước 4; hỗn hợp triệt quang), palladum (0) (10% tính theo khối lượng trên chất khô, ướt) trên cacbon hoạt hóa (0,18 g, 0,17 mmol), EtOAc (4,2 mL), và EtOH (4,2 mL) được tiếp xúc với khí hydro (33 psi). Sau khi khuấy trong 2

giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại axit trans-1-(4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,59 g, hiệu suất 97%; hỗn hợp triệt quang) là chất rắn không màu. LCMS (ESI): 363,0 $(M + H)^+$

[Ví dụ tham khảo D60]

1-(((+/-)-cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflorometyl)-1H-pyrazol-4-axit cacboxylic là chất triệt quang (D60)



Bước 1: tert-butyl 2-(((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl) hydrazincacboxylat là chất triệt quang

Dung dịch của tert-butyl cacbazat (0,966 g, 7,31 mmol), 2-allylxyclohexanon (1,00 g, 7,24 mmol), và AcOH (1,00 mL, 17,47 mmol) 0 °C được cho thêm $NaBH(OAc)_3$ (4,60 g, 21,71 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ vào dung dịch Na_2CO_3 ngậm nước bão hòa. Các lớp được tách ra và lớp ngậm nước được chiết bằng DCM hai lần. Các chất hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được chiết và được cô đặc trong chân không để mang lại xi rô không màu. NMR chỉ ~ 0.16: 1 hỗn hợp đồng phân. Xi rô được tinh chế bằng sắc ký cột silicalgel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan. Đỉnh rửa giải đầu tiên thu được và được cô đặc trong chân không để mang lại tert-butyl 2-(((+/-) cis)-2-allylxyclohexyl) hydrazincacboxylat là hỗn hợp triệt quang.

Bước 2: (((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl) hydrazin dihydro clorua là chất triệt

quang

4 M HCl trong dioxan (11,79 mL, 47,2 mmol) được cho thêm vào dung dịch của tert-butyl 2-(((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl)hydrazincacboxylat là hỗn hợp triệt quang (1,20 g, 4,72 mmol) trong EtOH (11,79 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để mang lại (((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl) hydrazin dihydro clorua là hỗn hợp triệt quang rắn màu trắng.

Bước 3: etyl 1-(((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat là chất triệt quang

Dung dịch (Z)-etyl 2-((dimetylamin)metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (1,073 g, 4,49 mmol) trong EtOH (11 mL) được thêm từ từ vào dung dịch của (((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl)hydrazin dihydro clorua là hỗn hợp triệt quang (1,07 g, 4,71 mmol) và DIPEA (1,724 mL, 9,87 mmol) trong EtOH (22, 43 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc hai lần. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4, được chiết và được cô đặc trong chân không để mang lại dầu màu cam. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% to 35% EtOAc trong hexan để mang lại etyl 1-(((+/-) cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat là hỗn hợp triệt quang là dầu màu vàng nhạt.

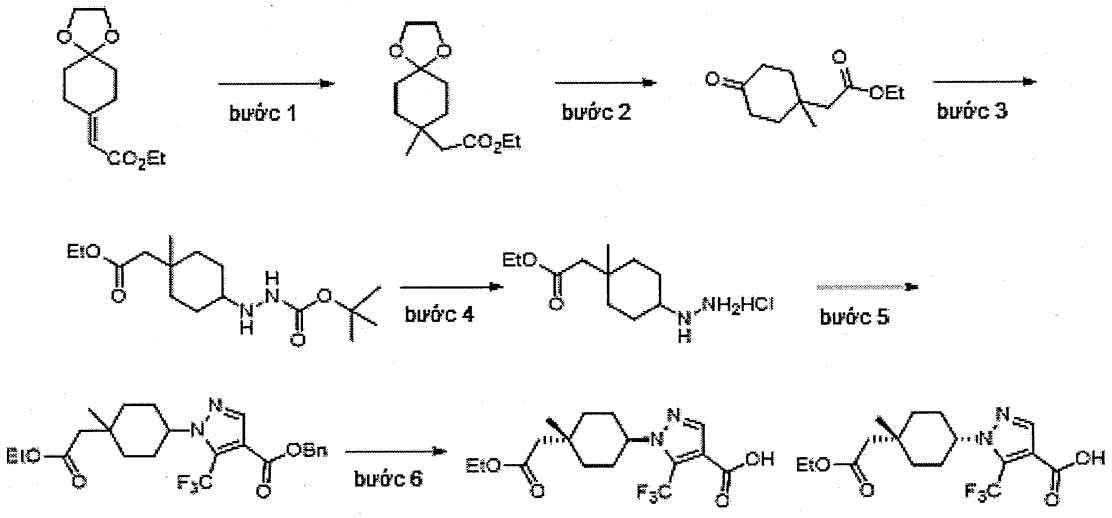
Bước 4: 1-(((+/-)-cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic là chất triệt quang

Dung dịch của lithi hydroxit hydrat (1,265 g, 30,2 mmol) trong nước được cho vào dung dịch của etyl 1-(((+/-)cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat là chất triệt quang (0,996 g, 3,02 mmol) trong THF và MeOH và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Dung dịch màu đục thu được được pha loãng với nước để mang lại dung dịch trong. Độ PH được điều chỉnh về 1 bằng cách thêm 1 M HCl và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 30 phút. Kết tủa thu

được bằng cách lọc chân không để mang lại 1-(((+/-)-cis)-2-allylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic là hỗn hợp triệt quang (D60) là chất rắn màu trắng.

[Ví dụ tham khảo D68 (cis và trans)]

Axit 1-((1r,4r)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-axit cacboxylic và axit 1-((1s,4s)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic



Bước 1: etyl 2-(8-metyl-1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-yl)axetat

Dung dịch của CuI (5,8 g, 30 mmol, 3,24 eq) trong Et_2O (100 mL) được duy trì dưới môi trường nitơ ở 0 °C được cho thêm nhỏ giọt dung dịch của 3,0 M Meli (21,3 mL, 64 mmol, 6,8 đương lượng) trong dimetoxyetan. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 10 phút và dung môi ete được loại bỏ khỏi phản ứng dưới chân không (120 torr) ở 0 °C. DCM (100 mL) sau đó được thêm vào phần dư và phản ứng được làm lạnh đến -78 °C. TMSCl (4,4 mL, 35 mmol, 3,7 đương lượng) được cho thêm theo sau là etyl 2- (1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-yliden) axetat (JW PharmLab, Levittown, PA; 2,127 g, 9,4 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và được làm mát bằng dung dịch NH_4Cl ngậm nước. Huyền phù đen được lọc qua miếng xe-lit và lớp hữu cơ được tách ra, được rửa, được sấy khô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc / hexan, lên đến 15%) trên cột bằng vàng 80 g để mang lại etyl 2- (8-metyl-1, 4-dioxaspiro [4.5] decan-8-yl) axetat (1,6 g, 6,60 mmol, hiệu suất

70,2%) là chất lỏng không màu: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07 (s, 3H), 1,19-1,33 (m , 3H), 1,49-1,67 (m, 8H), 2,27 (s, 2H), 3,94 (s, 4H), 4,09-4,16 (m, 2H).

Bước 2: etyl 2-(1-metyl-4-oxoxyclohexyl)axetat

Nước (0,5 mL) được thêm vào dung dịch đang khuấy của etyl 2-(8-metyl-1,4-dioxaspiro [4.5] decan-8-yl)axetat (1,6 g, 6,60 mmol) và axit formic (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Phân tích hỗn hợp phản ứng bằng LCMS chỉ ra rằng các nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ và sản phẩm mong muốn được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần dư được phân chia giữa EtOAc và nước muối, các lớp được tách ra, vật liệu hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x), được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại chất lỏng màu vàng nhạt etyl 2- (1-metyl-4-oxoxyclohexyl) axetat (1,6 g, 8,07 mmol, hiệu suất 86%): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-1,31 (m, 6H), 1,77 -1,91 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 6H), 4,12-4,23 (m, 2H).

Bước 3: tert-butyl 2-(4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat

Etyl 2-(1-metyl-4-oxoxyclohexyl)axetat (1,5 g, 7,57 mmol) và cacbazat tert-butyl (1,100 g, 8,32 mmol) được hòa tan trong cloform (30 mL), và AcOH (1,0 mL) và $NaBH(OAc)_3$ (5,65 g) được thêm dưới sự làm mát bằng đá lạnh. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ phòng từ từ, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan: EtOAc, 100% - 35%) để mang lại tert-butyl 2- (4- (2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl) hydrazincacboxylat (1,72 g, 5.47 mmol, hiệu suất 72,3%) là hỗn hợp các đồng phân (dầu không màu). LCMS = 315,4 $(M + H)^+$.

Bước 4: etyl 2-(4-hydrazinyl-1-metylxyclohexyl)axetat hydroclorua

tert-Butyl 2-(4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)hydrazincacboxylat (1,7 g, 5,41 mmol) trong EtOH (5 mL) được thêm nhỏ giọt HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và được cô đặc để mang lại chất rắn màu trắng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 5: benzyl 1-(4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat

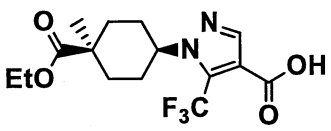
Dung dịch (Z)-benzyl 2-((dimetylamin) metylen)-4,4,4-triflo-3-oxobutanoat (2,018 g, 6,70 mmol) trong EtOH (20 mL) được cho thêm nhỏ giọt vào dung dịch etyl 2-(4-hydrazinyl-1-metylxyclohexyl) axetat hydro clorua (1,6 g, 6,38 mmol) và DIPEA (2,452 mL, 14,04 mmol) trong EtOH (31,9 mL) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ và dầu dư được tinh chế bằng cách sử dụng cột REDISEP^{TM} SiO_2 vàng 40 g được rửa giải bằng 0-25% EtOAc/hexan bằng cách sử dụng phương pháp phân giải vàng. Phần chứa các sản phẩm mong muốn được cô đặc trong chân không để mang lại benzyl 1-(4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (2,12 g, 4,69 mmol, hiệu suất 73,4%) là hỗn hợp của các đồng phân (xi rô không màu). LCMS = 453,4 $(M + H)^+$.

Bước 6: axit 1-((1r,4r)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic và axit 1-((1s,4s)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

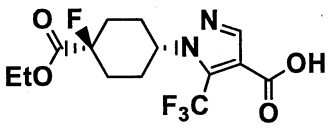
Benzyl 1-(4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylat (2,1 g, 4,64 mmol) được hòa tan trong EtOH (10 mL) và EtOAc (10 mL) và được cho thêm vào Pd/C (10%, 210 mg) ướt trong bình áp suất dưới môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được trang bị máy đo áp suất và một nhánh được kết nối chân không và nhánh còn lại kết nối với xilanh hydro. Áp suất được thiết lập là 20 psi và hệ thống phản ứng được kết nối với hydro và mở chân không hai lần. Sau đó, các van được đóng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Áp suất giác kế là 5 psi và LCMS cho thấy sự hoàn thành. Việc lọc qua miếng xe-lit và loại bỏ dung môi mang lại dầu (1,5 g). Vật liệu

được phân tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn: 150x50 mm cột AD-H với 18 mL / phút MeOH (20 mM NH_3) + 162 g/phút CO2, 10% đồng dung môi ở mức 180 g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất ra = 100 bar, bước sóng = 230 nm. Bơm 0,5 mL mẫu 1,500 mg được hòa tan trong 20 mL 1: 1 MeOH: DCM; c = 75 mg / mL và 37,5 mg mỗi lần bơm. Thời gian chu kỳ 11 phút, thời gian chạy 15 phút, mang lại đỉnh 1: axit 1-((1r, 4r)-4 (2-etoxy-2-oxoetyl) -4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic dạng rắn màu trắng (600 mg, 1,656 mmol, hiệu suất 35,7%): ^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,14 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 3H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 4H), 4,08-4,14 (m, 2H), 4,32 (tt, J= 11,7, 4,1 Hz, 1H), 6,76 (br. s, 1H), 7,94 (s, 1H). LCMS = 363,3 $(M + H)^+$; Đỉnh 2: 1 - ((1s, 4s) -4 (2-etoxy-2-oxoetyl) -4-metylxyclohexyl) -5- (triflometyl) -1H-pyrazol-4-axit cacboxylic (700 mg, 1,932 mmol, hiệu suất 41,6%): ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,09 (s, 3H), 1,25-1,28 (m, 3H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 4H), 2,17- 2,32 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 4,12-4,17 (m, 2H), 4,35 (tt, J=11,7, 3,9 Hz, 1H), 6,72 (br, s, 1H), 7,98 (s, 1H). LCMS = 363,4 $(M + H)^+$.

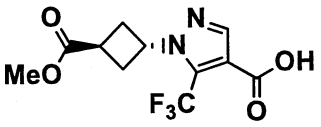
Các axit cacboxylic pyrazol sau đã được điều chế sử dụng quy trình tương tự trong các ví dụ tham khảo mô tả ở trên.



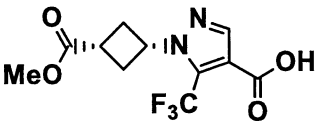
D3



D4



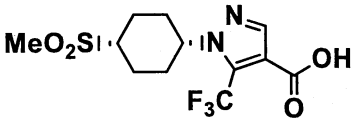
D5



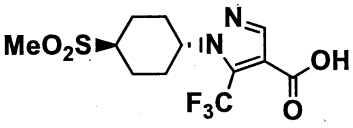
D6

D7

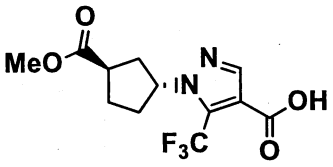
D8



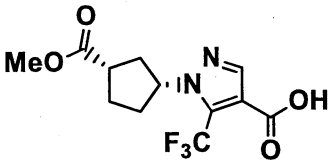
D9



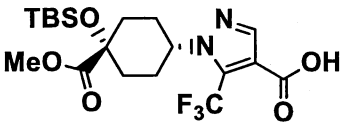
D10



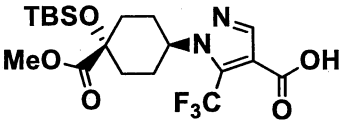
D11



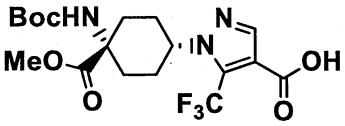
D12



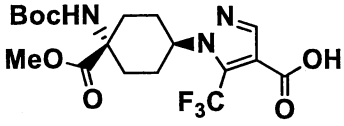
D13



D14

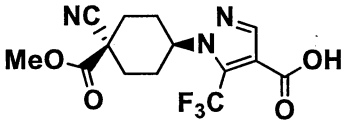


D15

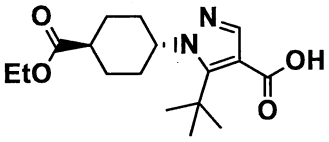


D16

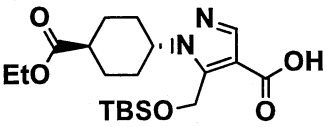
D17



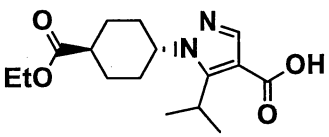
D18



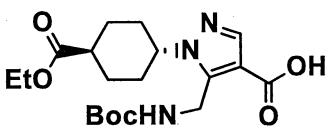
D21



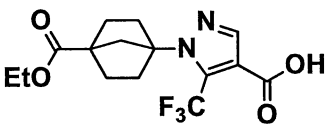
D23



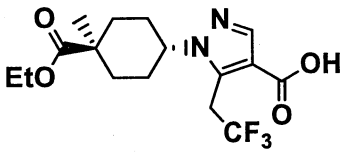
D24



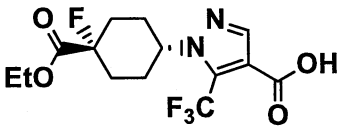
D25



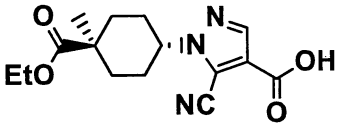
D29



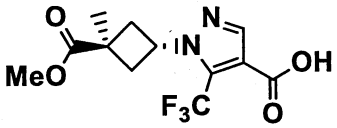
D31



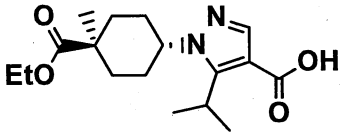
D32



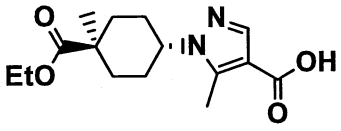
D34



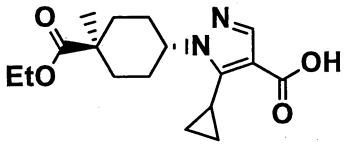
D35



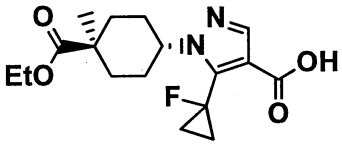
D36



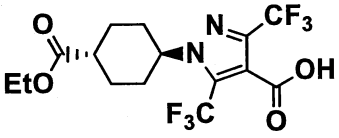
D37



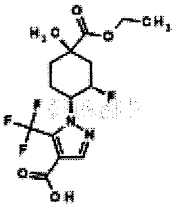
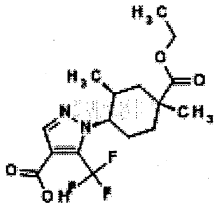
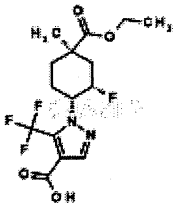
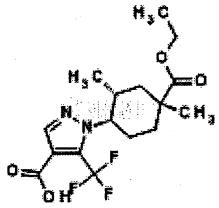
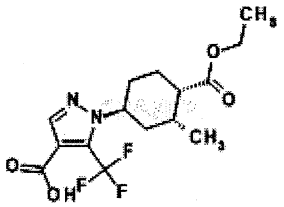
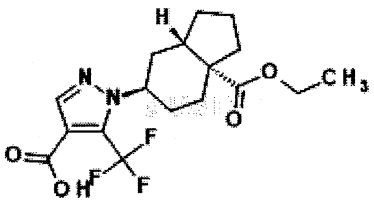
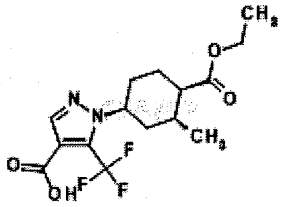
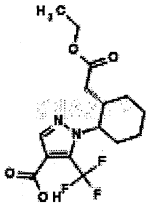
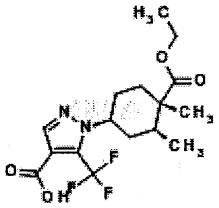
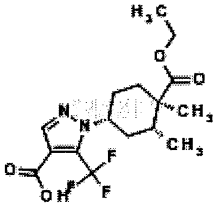
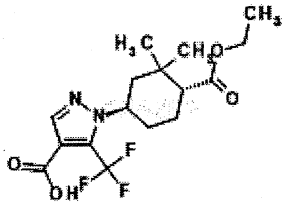
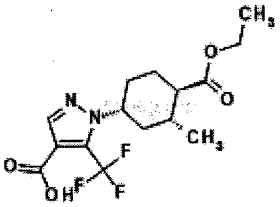
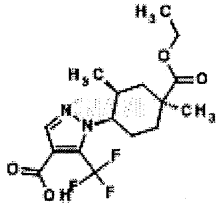
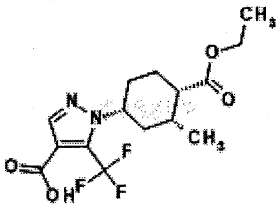
D38

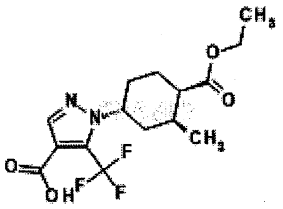
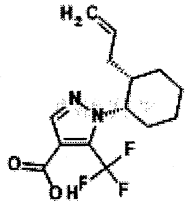
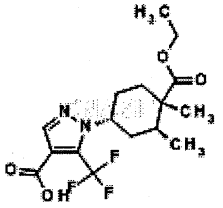
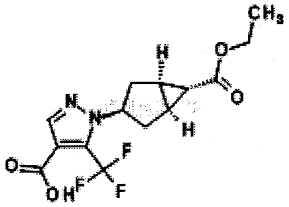
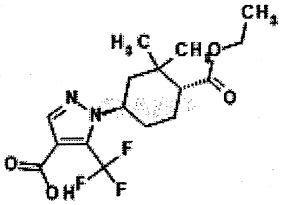
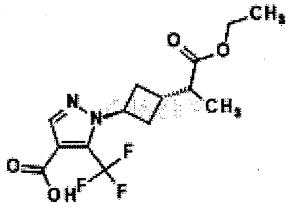
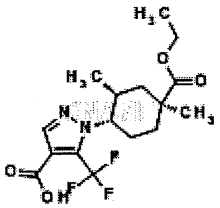
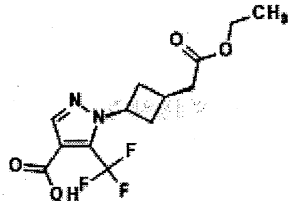
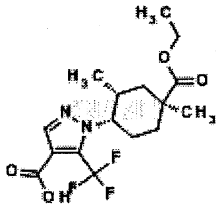
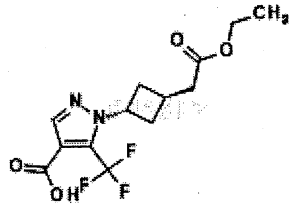
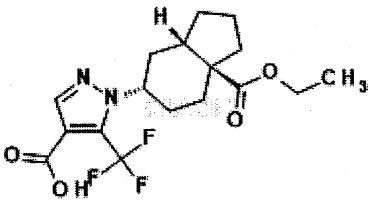
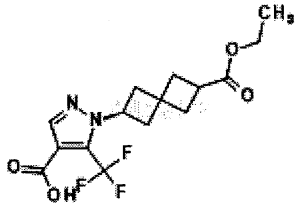
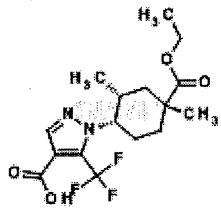
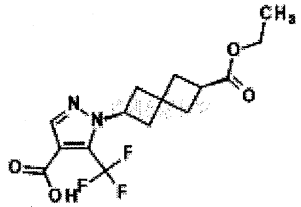


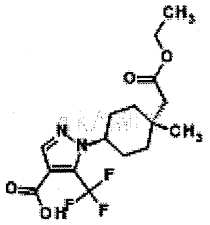
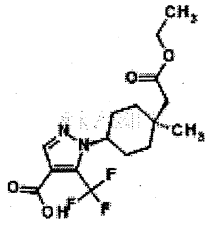
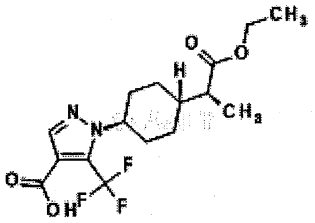
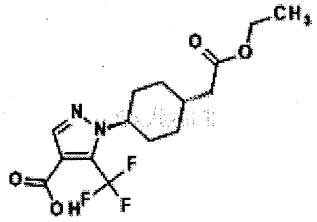
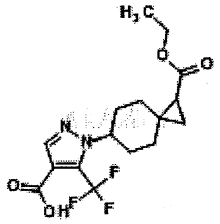
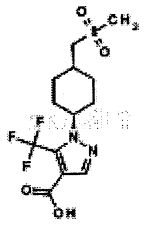
D39



D80

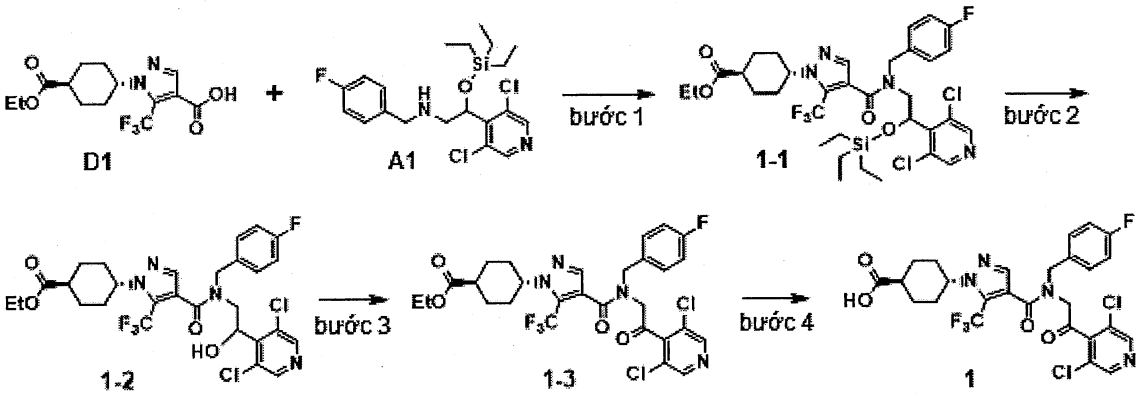
ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
D40		D46	
D40b		D47	
D41		D48	
D42		D49	
D43		D50	
D44		D51	
D45		D52	

ví dụ tham khảo	cấu trúc	ví dụ tham khảo	cấu trúc
D53		D60	
D54		D61	
D55		D62	
D56		D63	
D57		D64	
D58		D65	
D59		D66	

ví dụ tham khảo	cấu trúc
D67	
D68	
D69	
D70	
D71	
D72	

[Ví dụ 1]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4 (4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-(trietylsilyloxy) etylic)(4-flobenzyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) xyclohexancacboxylat (1-1)

Hỗn hợp của axit D1 (6,22 g, 18,6 mmol) và amin A1 (8,67 g, 20,4 mmol) trong DMF (100 mL) được cho thêm HATU (8,48 g, 22,3 mmol) và DIPEA (4,74 mL, 27,9 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2×100 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất 1-1 (15 g, dầu thô) là chất gôm màu nâu.

Bước 2: etyl (4-4- trans-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(4-flobenzyl) cacbamoyl)-5-(triflorometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (1-2)

Dung dịch của hợp chất 1-1 (15 g, 20,2 mmol) trong THF (20 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt TBAF (1,0 M trong THF, 40,4 mL, 40,4 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp được để ấm từ 0 °C đến nhiệt độ phòng trong khi được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch NH_4Cl (100 mL) ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2×150 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung dịch rửa giải: 70% EtOAc/hexan) để mang lại hợp chất 1-2 (9,9 g, 84% trong hai bước) là chất gôm màu vàng nâu. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,42 và 8,38 (2H, 2xs); 7,57 và 7,53 (1H, 2xs); 7,41-7,35 7,14-7,09 và (4H, 2xm); 5,61-5,45 (1H, m); 5,10-

4,50 (3H, m); 4,25-3,90 (4H, m); 3,31-3,15 (1H, m); 2,23-2,16 (6H, m); 1,65-1,51 (2H, m); 1,28-1,23 (3H, m); LCMS: 631 $(M + H)^+$.

Bước 3: etyl (4-4-trans-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) xyclohexancacboxylat (1-3)

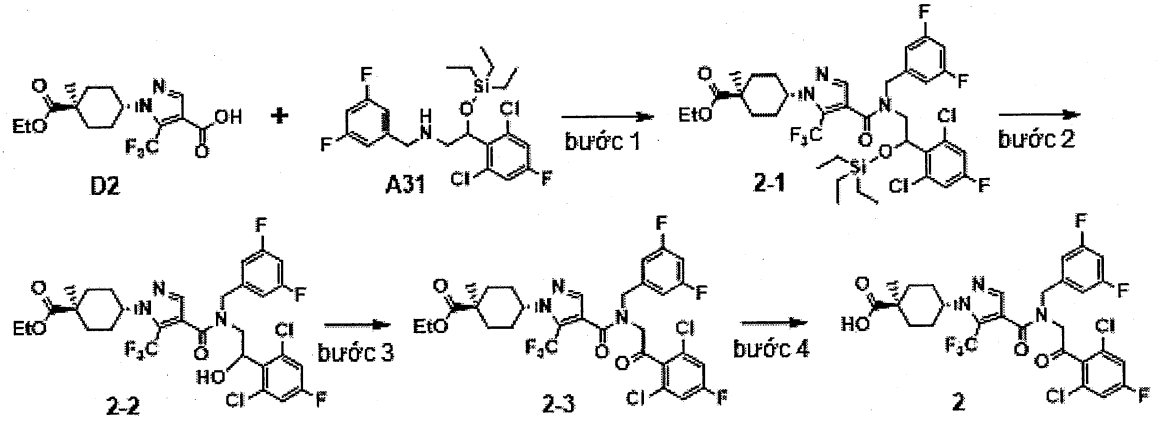
Dung dịch của hợp chất 1-2 (9,9 g, 15,6 mmol) trong DCM (120 mL) đã được khuấy được cho thêm periodinan Dess-Martin (21,9 g, 21,9 mmol) từng phần, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NaHCO3 (50 mL, ngậm nước bão hòa) và $Na_2S_2O_3$ (50 mL, ngậm nước bão hòa), sau đó được chiết bằng DCM (2×150 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung dịch rửa giải: 10% EtOAc/hexan) để mang lại hợp chất 1-3 (9,12 g, 92%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phần quay biểu thị δ 8,74 và 8,67 (2H, 2xs); 7,85 và 7,79 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,41-7,37 và 7,22-7,15 (3H, 2xm); 4,73-4,51 (4H, m); 4,27-4,21 (1H, m); 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz); 2,50-2,48 (1H, m); 2,06-1,93 (6H, m); 1,59-1,54 (2H, m); 1,18 (3H, t, J = 6,9 Hz); LCMS: 629 $(M + H)^+$.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (1)

Dung dịch của hợp chất 1-3 (9,12 g, 14,5 mmol) trong hỗn hợp THF/nước/EtOH (77 mL, 7: 1: 7) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt LiOH (4,0 M dung dịch ngậm nước, 4,45 mL, 57,9 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong khi khuấy liên tục trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl (1 M, 60 mL) và được chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất ở ví dụ 1 (8,0 g, 94%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,69 và 7,60 (1H, 2xs); 7,31-7,28

(1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,06-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,61 và 4,30 (2H, 2xs), 4,27-4,21 (1H, m); 2,78 (1H, m); 2,44-2,40 (2H, m); 2,26-2,15 (2H, m); 1,96-1,86 (2H, m); 1,74-1,67 (2H, m); LCMS (ESI): 601,2 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 2] axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (2-1)

Dung dịch của axit D2 (12,5 g, 35,9 mmol) và $(COCl)_2$ (4,62 mL, 39,51 mmol) trong DCM (150 mL) được cho thêm DMF (lượng xúc tác), và toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được sấy khô dưới chân không cao. Phần dư được hòa tan trong DCM (10 mL) và được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp amin A31 (18,3 g, 39,5 mmol) và Et_3N (10,0 mL, 71,8 mmol) trong DCM (150 mL) ở 0 °C. Sau khi hoàn thành phản ứng (theo dõi bởi TLC), hỗn hợp được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 0-10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 2-1 (27,0 g, 91%) là chất gôm không màu. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 7,54 và 7,47 (1H, 2xs); 7,02-6,98 (2H, m); 6,87-6,86 và 6,56-6,54 (2H, 2xm); 6,73-6,71 (1H, m); 5,90-5,88 và 5,50-5,47 (1H, 2xm); 4,99-4,29 (2H, m); 4,18-4,12 và 3,30-

3,26 (4H, 2xm); 3,87-3,81 (1H, m); 2,21-2,16 (2H, m); 1,89-1,88 (6H, m); 1,35-1,24 (6H, m); 0,91-0,84 (9H, m); 0,58-0,48 (6H, m).

Bước 2: etyl trans-4 (4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (2-2)

Hợp chất 2-2 được điều chế sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 2.

Bước 3: etyl trans-4 (4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl) (3,5-diflobenzyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol -1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (2-3)

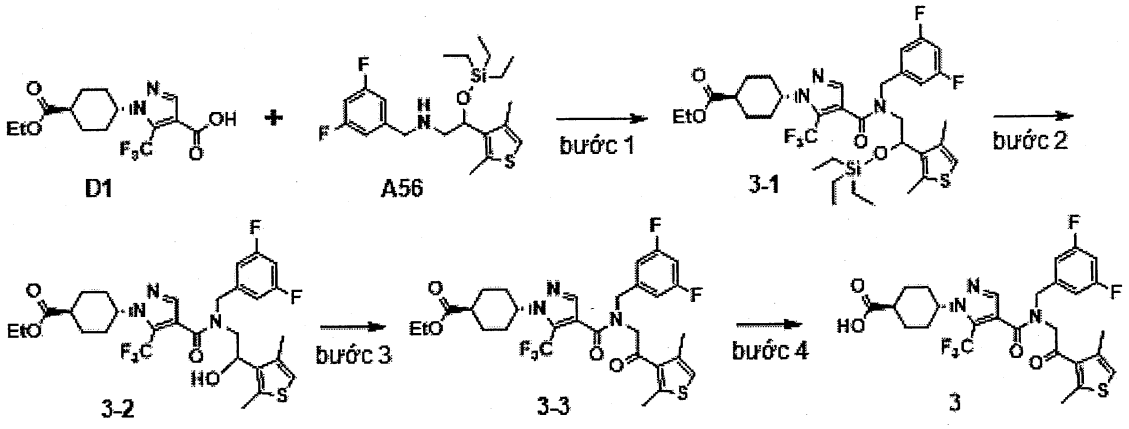
Hợp chất 2-3 được điều chế sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 3.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hợp chất của ví dụ 2 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 4. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,55 và 8,49 (2H, 2xs); 7,66 và 7,62 (1H, 2xs); 6,85-6,69 (3H, m); 4,83 và 4,70 (2H, 2xs); 4,62 và 4,34 (2H, 2xs); 4,29-4,21 (1H, m); 2,25-2,17 (2H, m); 1,94-1,88 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs) LCMS (ESI): 650,2 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 3]

Axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1 và 2: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (3-2)

Hỗn hợp của axit D1 (162 mg, 0,48 mmol) và amin A56 (200 mg, 0,48 mmol) trong DMF (4 mL) được cho thêm DIPEA (0,12 mL, 0,72 mmol) và HATU (221 mg, 0,58 mmol) ở nhiệt độ phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại phần dư màu vàng.

Dung dịch của phần dư màu vàng đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt TBAF (1 M trong THF, 0,96 mL, 0,96 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 10% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 3-2 (290 mg, 97%) là chất gôm không màu.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (3-3)

Dung dịch của hợp chất 3-2 (290 mg, 0,47 mmol) trong DCM (8 mL) đã được khuấy được cho thêm periodinan Dess-Martin (401 mg, 0,94 mmol) ở 0

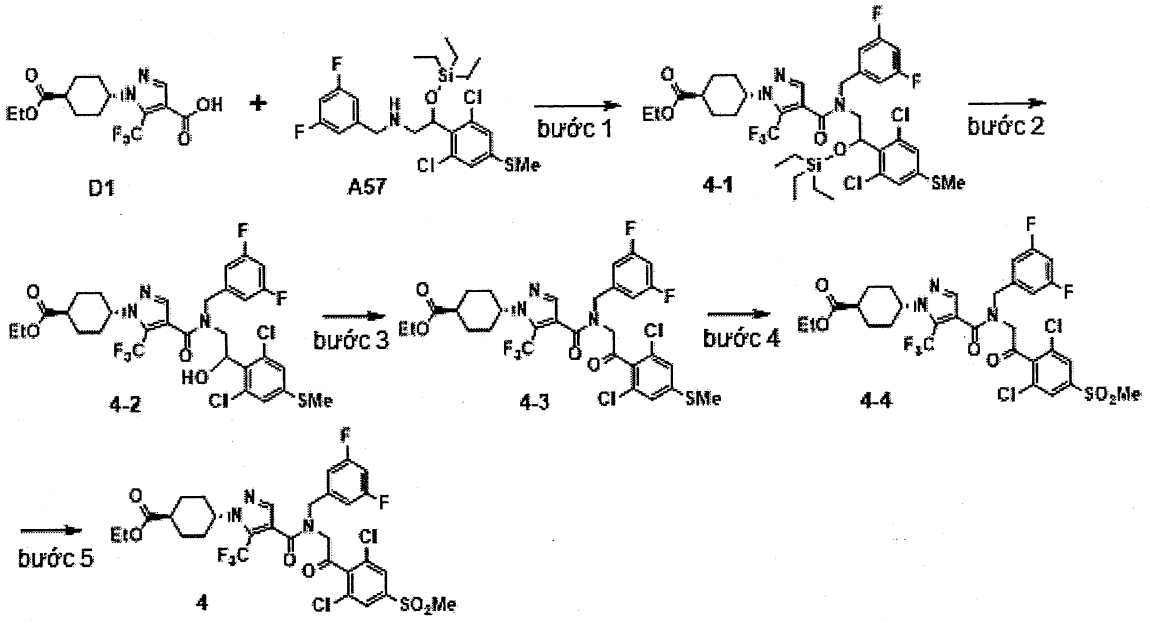
°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ ngậm nước bão hòa và $NaHCO_3$, và được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 3-3 (220 mg, 78%) là chất gôm không màu.

Bước 4: axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,4-dimetylthiophen-3-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (3)

Dung dịch của hợp chất 3-3 (220 mg, 0,37 mmol) trong EtOH (1 mL), THF (1 mL) và H_2O (0,2 mL) được cho thêm nhỏ giọt LiOH (4 M dung dịch nước, 0,55 mL, 2,2 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trogn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng cách thêm nhỏ giọt 1 M HCl ngậm nước (pH được điều chỉnh đến 4,0) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 56% nước/CH_3CN là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 3 (56 mg, 26%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 7,63 và 7,50 (1H, 2xs); 7,14 và 7,09 (1H, 2xs); 6,83-6,81 (1H, m); 6,77-6,68 (2H, m); 4,78 và 4,69 (2H, 2xs); 4,59 và 4,28 (2H, 2xs); 4,27-4,18 (1H, m); 2,49-2,38 (4H, m); 2,25-2,18 (5H, m); 2,10-1,97 (4H, m); 1,70-1,57 (2H, m); LCMS (APCI): 584 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 4]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-((triethylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (4-1)

Hợp chất 4-1 (0,44 g, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của amin A57 (0,26 g, 0,52 mmol), axit D1 (0,17 g, 0,52 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) và DIPEA (0,13 mL, 0,79 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (4-2)

Hợp chất 4-2 (0,38 g, 91%) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của hợp chất 4-1 (0,44 g, 0,59 mmol) và TBAF (1,0 M trong THF, 0,31 mL, 1,19 mmol) trong THF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylthio)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (4-3)

Hợp chất 4-3 (0,1 g, 26%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 4-2 (0,38 g, 0,61 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,52 g, 1,22

mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (4-4)

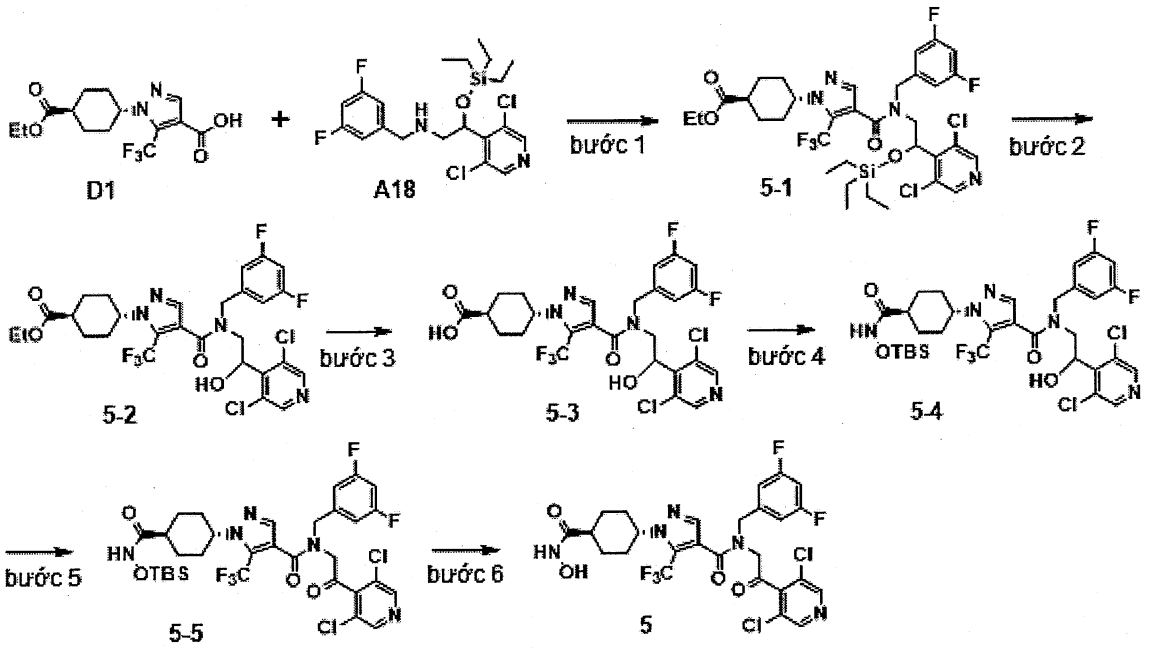
Dung dịch của hợp chất 4-3 (0,1 g, 0,1 mmol) trong DCM (5 mL) đã được khuấy được cho thêm m-CPBA (84 mg, 0,48 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng dung dịch NaOH 10% (20 mL), nước (30 mL), nước muối (30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 4-4 (0,17 g, 65%) là dầu không màu.

Bước 5: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(metylsulfonyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (4)

Hợp chất của ví dụ 4 (50 mg, 52%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 4-4 (0,1 g, 0,13 mmol) và LiOH (20 mg, 0,82 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,21 (1H, brs); 8,10 và 8,03 (2H, 2xs); 7,88 và 7,86 (1H, 2xs); 7,20-7,14 (1H, m); 7,11-7,08 và 6,95-6,92 (2H, 2xm); 4,85 và 4,73 (2H, 2xs); 4,69 và 4,57 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 3,37 và 3,32 (3H, 2xs); 2,35-2,29 (1H, m); 2,07-2,02 (2H, m); 1,98-1,90 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m); LCMS (APCI): 696 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 5]

N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-1-(trans-4-(hydroxycacbamoyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (5-1)

Hợp chất 5-1 (633 mg, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của axit D1, amin A18 (400 mg, 0,89 mmol), HATU (408 mg, 1,07 mmol) và DIPEA (0,23 mL, 1,34 mmol) trong DMF (6,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (5-2)

Hợp chất 5-2 (410 mg, 71%) thu được là chất rắn màu vàng từ phản ứng của hợp chất 5-1 (633 mg, 0,83 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 1,65 mL, 1,65 mmol) trong THF (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS: 649 $(M+H)^+$.

Bước 3: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (5-3)

Hợp chất 5-3 (185 mg, 86%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 5-2 (224 mg, 0,34 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (87 mg, 2,06 mmol) trong

THF (3,0 mL), EtOH (2,0 mL) và nước (2,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: 1-(trans-4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)cacbamoyl)xyclohexyl)-N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit (5-4)

Hợp chất 5-4 (173 mg, 84%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 5-3 (170 mg, 0,27 mmol), O-(tert-butyldimetylsilyl)hydroxylamin (41 mg, 0,27 mmol), HATU (124 mg, 0,32 mmol) và DIPEA (0,07 mL, 0,41 mmol) trong DMF (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS: 750 $(M+H)^+$.

Bước 5: 1-(trans-4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)cacbamoyl)xyclohexyl)-N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit (5-5)

Hợp chất 5-5 (100 mg, 58%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 5-4 (173 mg, 0,23 mmol) và periodinan Dess-Martin (117 mg, 0,27 mmol) trong DCM (20,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS: 748 $(M+H)^+$.

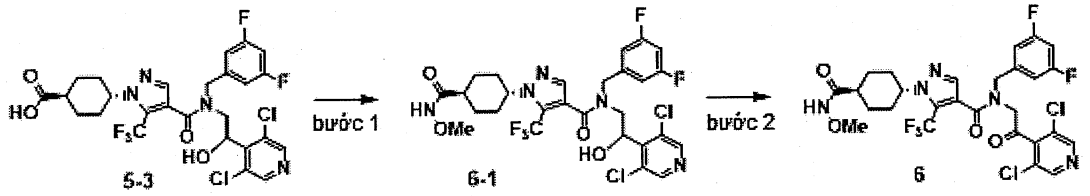
Bước 6: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-1-(trans-4-(hydroxycacbamoyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit (5)

Dung dịch của hợp chất 5-5 (100 mg, 0,13 mmol) trong THF (8 mL) đã được khuấy được cho thêm nhỏ giọt TBAF (1 M trong THF, 0,20 mL, 0,20 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng MeOH (2 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (2 x 10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 7% MeOH/DCM là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 5 (19 mg, 22%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,64 và 7,60 (1H, 2xs); 6,84-6,68 (3H, m); 4,82-4,25 (5H, m); 2,23-2,04 (7H, m); 1,83-1,73 (2H, m); LCMS (APCI): 634

$(M+H)^+$.

[Ví dụ 6]

N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5-difluorobenzyl)-1-(trans-4-(methoxycacbamoyl)xyclohexyl)-5-(trifluorometyl)-1H-pyrazole-4-cacboxamide



Bước 1: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-1-(trans-4-(metoxycacbamoyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit (6-1)

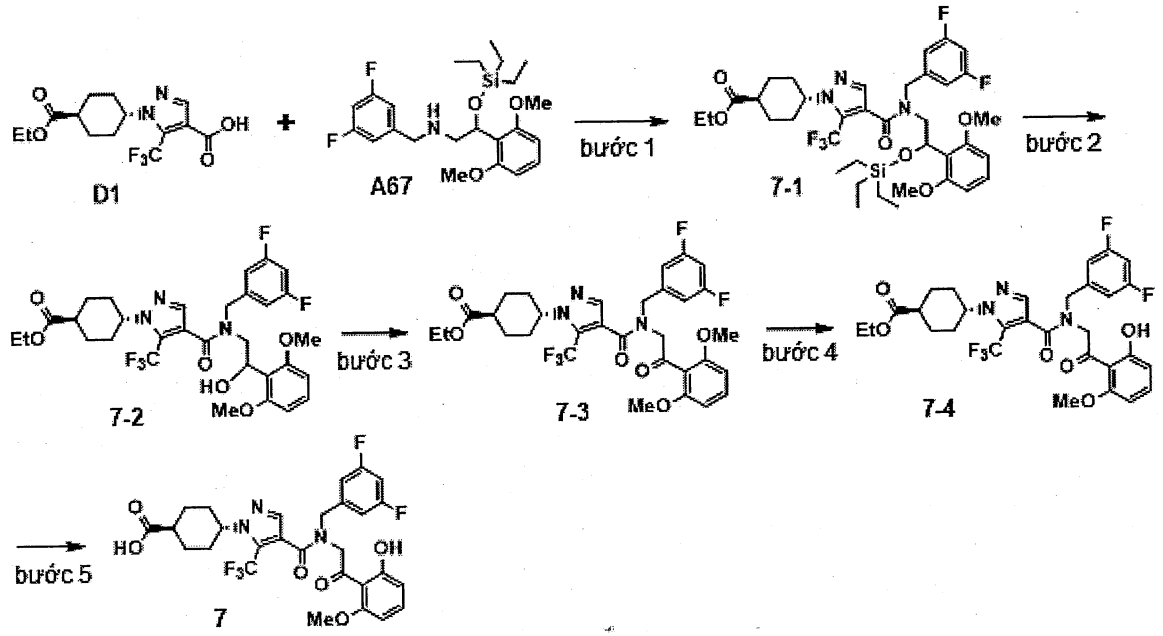
Hỗn hợp của hợp chất 5-3 (75 mg, 0,12 mmol) và O-metylhydroxylamin hydroclorua (10 mg, 0,12 mmol) trong DMF (3 mL) được cho thêm HATU (55 mg, 0,14 mmol) và DIPEA (0,05 mL, 0,30 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất thô 6-1 (65 mg, 82%) là bọt màu trắng LCMS: 650 $(M+H)^+$.

Bước 2: N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5-diflobenzyl)-1-(trans-4-(metoxycacbamoyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit (6)

Hợp chất của ví dụ 6 (15 mg, 23%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 6-1 (65 mg, 0,099 mmol) và periodinan Dess-Martin (85 mg, 0,19 mmol) trong DCM (5,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 8,07 (1H, brs); 7,64 và 7,60 (1H, 2xs); 6,84-6,68 (3H, m); 4,82-4,25 (5H, m); 3,81 và 3,78 (3H, 2xs); 2,10-2,01 (7H, m); 1,84-1,75 (2H, m); LCMS (APCI): 648 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 7]

Axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (7-1)

Hợp chất 7-1 (0,23 g, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của amin A67 (0,13 g, 0,3 mmol), axit D1 (0,1 g, 0,3 mmol), HATU (0,13 g, 0,35 mmol) và DIPEA (76 µL, 0,44 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (7-2)

Hợp chất 7-2 (0,22 g, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của hợp chất 7-1 (0,23 g, 0,3 mmol) và TBAF (1,0 M trong THF, 0,61 mL, 0,6 mmol) trong THF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (7-3)

Hợp chất 7-3 (0,16 g, 73%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 7-2 (0,22 g, 0,34 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,29 g, 0,69 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (7-4)

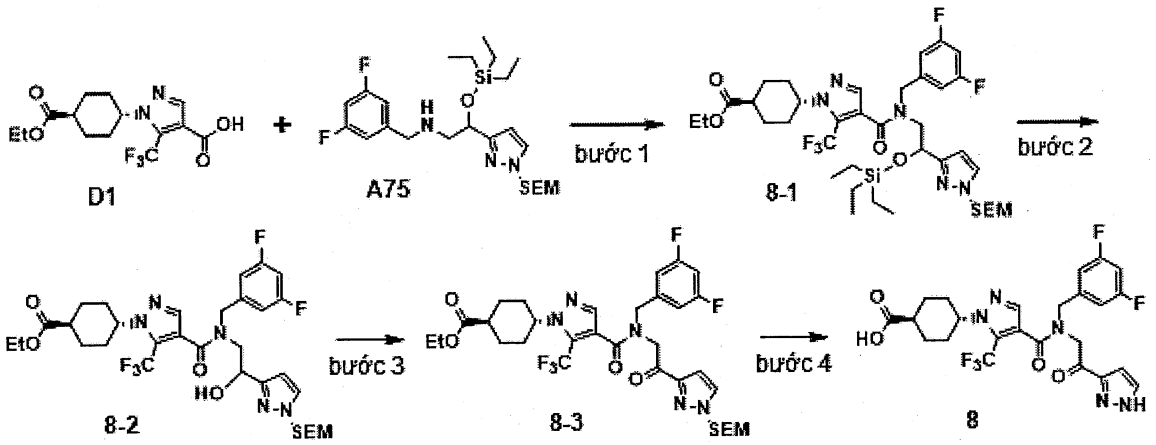
Dung dịch của hợp chất 7-3 (50 mg, 0,07 mmol) trong DCM (5 mL) đã được khuấy được cho thêm BBr_3 (1,0 M trong DCM, 1,5 mL, 1,4 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 7-4 (32 mg, 65%) là chất gôm màu nâu.

Bước 5: axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (7)

Hợp chất của ví dụ 7 (15 mg, 50%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 7-4 (32 mg, 0,05 mmol) và LiOH (6,2 mg, 0,25 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 11,81 (1H, brs); 10,89 (1H, brs); 7,76 và 7,64 (1H, 2xs); 7,42-7,23 (1H, m); 7,18-6,86 (3H, m); 6,61-6,46 (2H, m); 4,82-4,51 (4H, m); 4,25-4,13 (1H, m); 3,84 và 3,65 (3H, 2xs); 2,28-2,21 (1H, m); 2,03-1,89 (6H, m); 1,55-1,44 (2H, m); LCMS (APCI): 596 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 8]

Axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(1H-pyrazol-3-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-((trietylsilyl)oxy)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (8-1)

Hợp chất 8-1 (34 mg, có tạp chất) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của amin A75 (40 mg, 0,080 mmol), axit D1 (26 mg, 0,080 mmol), HATU (36,4 mg, 0,096 mmol) và DIPEA (0,020 mL, 0,120 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-hydroxy-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (8-2)

Hợp chất 8-2 (25 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 8-1 (34 mg, 0,048 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 0,10 mL, 0,10 mmol) trong THF (3 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (8-3)

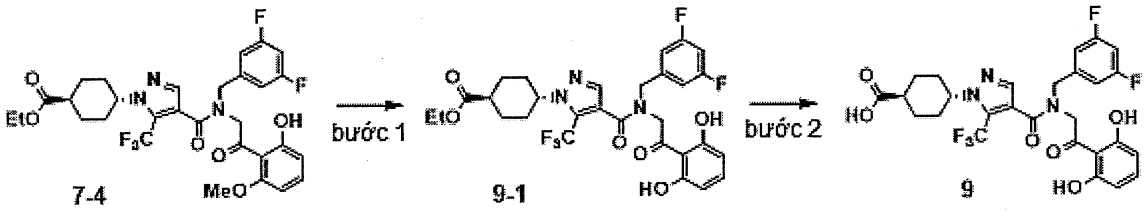
Hợp chất 8-3 (40 mg, 50%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 8-2 (80 mg, 0,114 mmol) và periodinan Dess-Martin (97 mg, 0,228 mmol) trong DCM (5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(1H-pyrazol-3-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (8)

Dung dịch của hợp chất 8-3 (75 mg, 0,107 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) đã được khuấy được cho thêm HCl (12 M, 0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 mL) và NH_4OH (0,5 mL) được cho thêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 70% CH_3CN/nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 8 (10 mg, 16%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (CD_3OD) đồng phân quay biểu thị δ 7,74-7,50 (2H, m); 6,98-6,95 (1H, m); 6,87-6,78 (3H, m); 5,00 và 4,78 (2H, 2xs); 4,74 và 4,64 (2H, 2xs); 4,28-4,21 (1H, m); 2,36-2,28 (1H, m); 2,17-2,09 (2H, m); 2,02-1,93 (4H, m); 1,62-1,55 (2H, m); LCMS (APCI): 540 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 9]

Axit 4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,6-dihydroxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2-hydroxy-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (9-1)

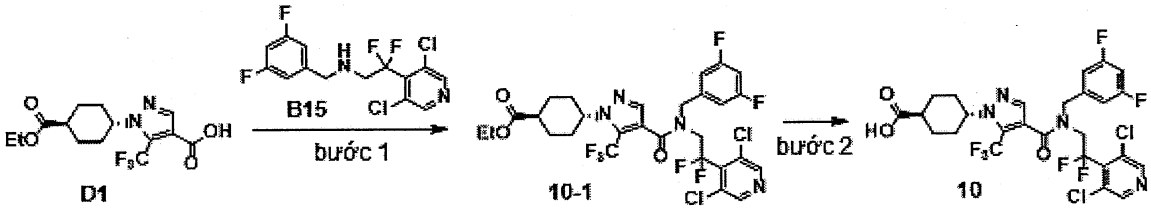
Dung dịch của hợp chất 7-4 (50 mg, 0,082 mmol) trong dicloetan (3 mL) được cho thêm nhỏ giọt BBr_3 (0,822 mL, 0,822 mmol, 1 M trong DCM), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại hợp chất 9-1 là dầu màu nâu (50 mg, định lượng).

Bước 2: axit 4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,6-dihydroxyphenyl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (9)

Hợp chất 9-1 (50 mg, 0,082 mmol) được cho thêm nhỏ giọt với lượng dư BBr_3 (1 M trong DCM), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 55% nước/CH_3CN là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 9 (3 mg, 6%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 11,91 (1H, brs); 7,79 và 7,61 (1H, 2xs); 7,28-6,88 (4H, m); 6,36-6,02 (2H, m); 4,89-4,13 (5H, m); 2,29-2,22 (1H, m); 2,05-1,83 (6H, m); 1,55-1,46 (2H, m); LCMS (ESI): 582 $(M+H)^+$,

[Ví dụ 10]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (10-1)

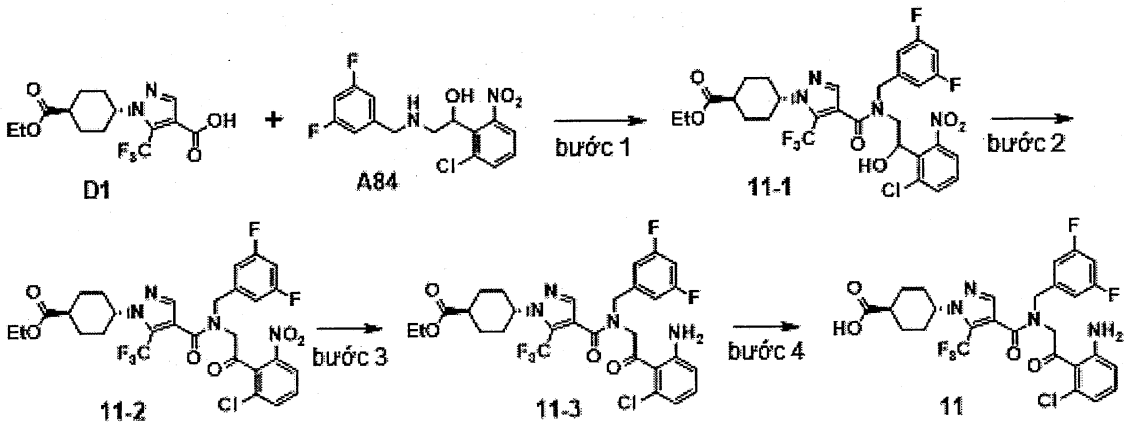
Hỗn hợp của axit D1 (56,7 mg, 0,16 mmol) và amin B15 (60 mg, 0,016 mmol) trong pyridin (4 mL) được cho thêm nhỏ giọt $POCl_3$ (0,02 mL, 0,25 mmol) ở 0 °C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch $KHPO_4$ bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 15% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 10-1 (25 mg, 22%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2,2-difloetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (10)

Hợp chất của ví dụ 10 (11 mg, 46%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 10-1 (25 mg, 0,37 mmol) và LiOH (27 mg, 0,11 mmol) trong EtOH (0,5 mL), THF (0,5 mL) và H_2O (0,2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 8,75 và 8,69 (2H, 2xs); 7,91 và 7,74 (1H, 2xs); 7,21-6,75 (3H, m); 4,86 và 4,76 (2H, 2xs); 4,63-4,00 (3H, m); 2,34-2,23 (1H, m); 2,09-1,77 (6H, m); 1,61-1,44 (2H, m); LCMS (APCI): 641 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 11]

Axit trans-4-(4-((2-(2-amin-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-nitrophenyl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (11-1)

Hợp chất 11-1 (0,40 g, thô) là chất gôm màu vàng nhạt từ phản ứng của amin A84 (0,2 g, 0,58 mmol), axit D1 (0,19 g, 0,58 mmol), HATU (0,26 g, 0,7 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,87 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-nitrophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (11-2)

Hợp chất 11-2 (0,28 g, 70%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 11-1 (0,40 g, 0,6 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,51 g, 1,2 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2-amin-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (11-3)

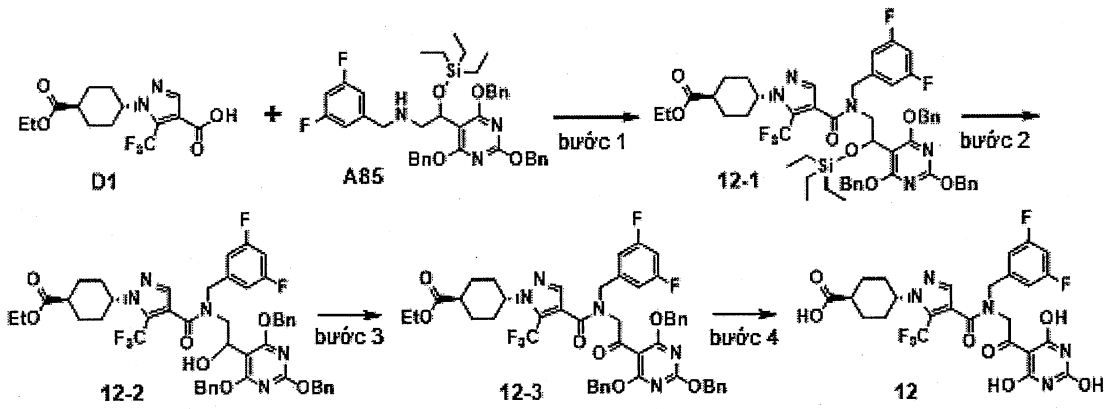
Hợp chất 11-3 (70 mg, 74%) thu được là chất gôm màu vàng từ phản ứng của hợp chất 11-2 (0,1 g, 0,15 mmol), Fe (85 mg, 1,52 mmol) và NH_4Cl (81 mg, 1,52 mmol) trong EtOH/nước (4:1,5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ tham khảo A56, bước 7.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(2-amin-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (11)

Hợp chất của ví dụ 11 (8 mg, 33%) thu được là chất rắn màu vàng từ phản ứng của hợp chất 11-3 (20 mg, 0,03 mmol) và LiOH (3,8 mg, 0,16 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay δ 12.17 (1H, brs); 7,79 và 7,79 (1H, 2xs); 7,17-6,93 (4H, m); 6,70-6,54 (2H, m); 5,80 (1H, brs); 5,53 (1H, brs); 4,77-4,59 (4H, m); 4,23-4,16 (1H, m); 2,29-2,22 (1H, m); 2,06-1,88 (6H, m); 1,57-1,46 (2H, m); LCMS (APCI): 599 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 12]

Axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(2,4,6-trihydroxypyrimidin-5-yl)ethyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-((trietylsilyl)oxy)-2-(2,4,6-tris(benzyloxy)pyrimidin-5-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (12-1)

Hợp chất 12-1 thu được (0,45 g, thô) là chất gôm màu nâu từ phản ứng của amin A85 (0,3 g, 0,4 mmol), axit D1 (0,14 g, 0,4 mmol), HATU (0,19 g, 0,5 mmol) và DIPEA (0,11 mL, 0,6 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-hydroxy-2-(2,4,6-tris(benzyloxy)pyrimidin-5-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (12-2)

Hợp chất 12-2 thu được (0,31 g, 79%) là chất gôm màu nâu từ phản ứng của hợp chất 12-1 (0,45 g, 0,4 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 0,9 mL, 0,8 mmol) trong THF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(2,4,6-tris(benzyloxy)pyrimidin-5-yl)ethyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (12-3)

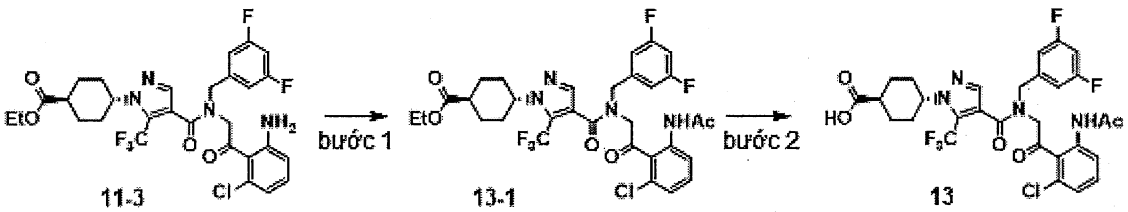
Hợp chất 12-3 thu được (0,31 g, định lượng) là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 12-2 (0,31 g, 0,3 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,29 g, 0,7 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(2,4,6-trihydroxypyrimidin-5-yl)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (ví dụ 12)

Dung dịch của hợp chất 12-3 (0,1 g, 0,1 mmol) trong dioxan (5 mL) được cho thêm 6 M HCl (5 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ. Dung dịch NaOH 10% được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng cho đến pH 5 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 75% nước/CH_3CN là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 12 (8 mg, 12%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 7,78 và 7,72 (1H, 2xs); 7,18-6,89 (3H, m); 4,92-4,56 (4H, m); 4,22-4,15 (1H, m); 2,33-2,25 (1H, m); 2,05-1,87 (6H, m); 1,57-1,46 (2H, m); LCMS (APCI): 600 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 13]

Axit trans-4-(4-((2-(2-axetamido-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2-axetamido-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (13-1)

Dung dịch của hợp chất 11-3 (45 mg, 0,07 mmol) trong 1:1 hỗn hợp của pyridin và DCM (5 mL) đã được khuấy được cho thêm CH_3COCl (6 µL, 0,08 mmol) ở 0 °C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), được sấy khô trên

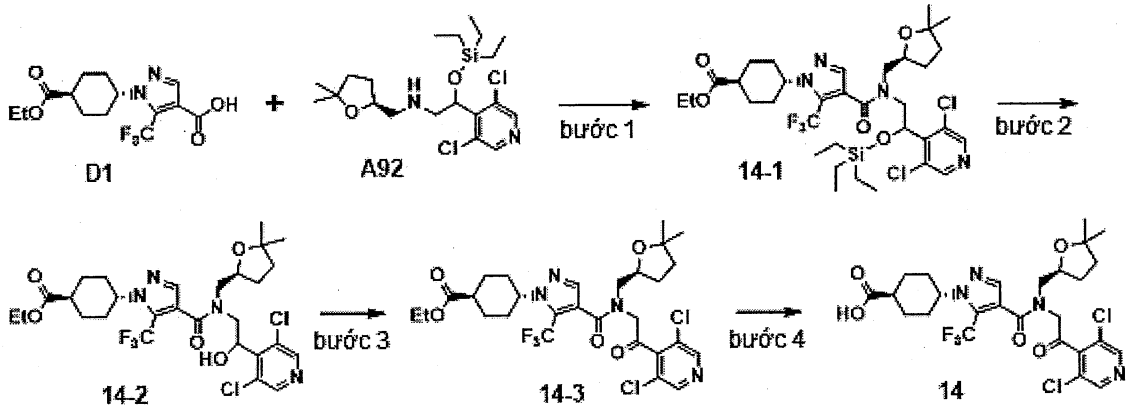
Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 20% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 13-1 (50 mg, định lượng) là chất rắn màu vàng.

Bước 2: axit trans-4-(4-((2-(2-axetamido-6-clophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (13)

Hợp chất của ví dụ 13 (25 mg, 52%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 13-1 (50 mg, 0,07 mmol) và LiOH (9 mg, 0.37 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 10,10 và 9,74 (1H, 2xs), 7,80 và 7,78 (1H, 2xs); 7,59-6,91 (6H, m); 4,82-4,61 (4H, m); 4,26-4,15 (1H, m); 2,34-2,24 (1H, m); 2,07-1,89 (9H, m); 1,58-1,47 (2H, m); LCMS (APCI): 641 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 14]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((S)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(((S)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (14-1)

Hợp chất 14-1 (42 mg, 61%) thu được là bọt màu vàng từ phản ứng của axit D1 (31 mg, 0,09 mmol), amin A92 (40 mg, 0,09 mmol), HATU (42 mg, 0,11 mmol) và DIPEA (0,024 mL, 0,138 mmol) trong DMF (3,0 mL) sử dụng

quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (APCI): 749 $(M+H)^+$.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(((S)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (14-2)

Hợp chất 14-2 (22 mg, 62%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 14-1 (42 mg, 0,056 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 0,11 mL, 0,11 mmol) trong THF (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

LCMS (APCI): 635 $(M+H)^+$.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((S)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (14-3)

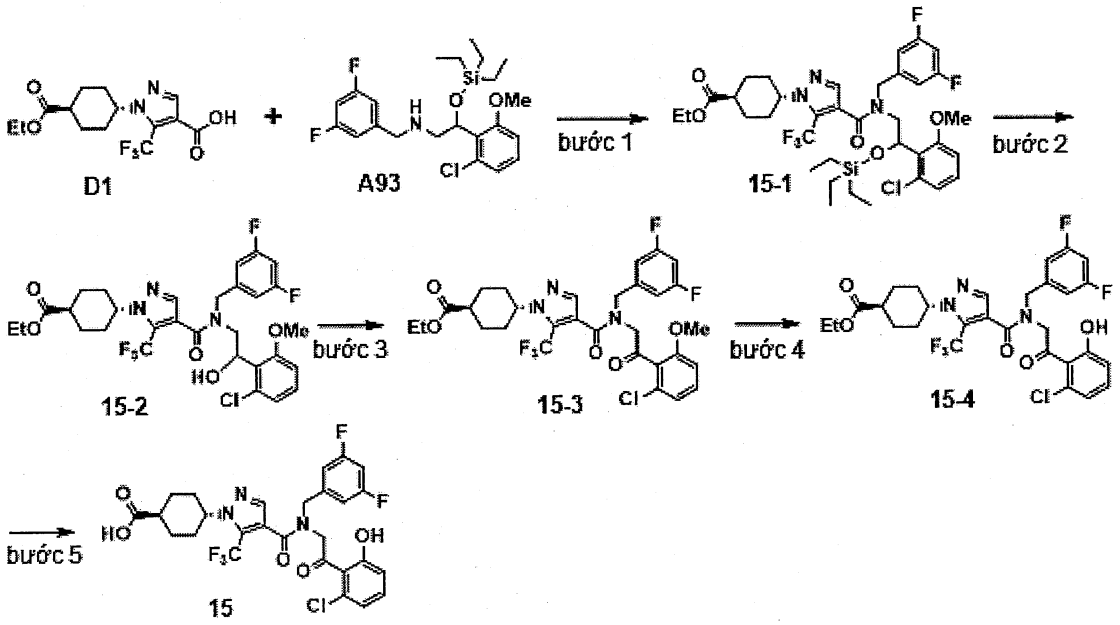
Hợp chất 14-3 (15 mg, 70%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 14-2 (22 mg, 0,034 mmol) và periodinan Dess-Martin (29 mg, 0,069 mmol) trong DCM (4,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (APCI): 633 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((S)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (14)

Hợp chất của ví dụ 14 (7,5 mg, 54%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 14-3 (15 mg, thô) và $LiOH \cdot H_2O$ (8 mg, 0,19 mmol) trong MeOH/THF/H_2O (4 mL, 1:1:0,5) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,16 (1H, brs), 8,79 và 8,72 (2H, 2xs); 7,84 và 7,69 (1H, 2xs); 5,01-4,76 (2H, m); 4,30-3,81 (3H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,06-1,45 (13H, m); 1,19-1,04 (6H, m); LCMS (APCI): 605 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 15]

Axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (15-1)

Hợp chất 15-1 (0,41 g, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của amin A93 (0,23 g, 0,52 mmol), axit D1 (0,17 g, 0,52 mmol), HATU (0,23 g, 0,62 mmol) và DIPEA (0,133 mL, 0,78 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (15-2)

Hợp chất 15-2 (0,36 g, thô) thu được là chất gôm màu vàng từ phản ứng của hợp chất 15-1 (0,41 g, 0,54 mmol) và TBAF (1,0 M trong THF, 1,1 mL, 1,08 mmol) trong THF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (15-3)

Hợp chất 15-3 (0,25 g, 70%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 15-2 (0,36 g, 0,56 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,47 g, 1,12 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: etyl trans-4-(4-((2-(2-clo-6-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (15-4)

Dung dịch của hợp chất 15-3 (0,25 g, 0,39 mmol) trong DCM (10 mL) đã được khuấy được cho thêm BBr_3 (1,0 M trong DCM, 3,9 mL, 3,9 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 15-4 (85 mg, 35%) là dầu màu vàng.

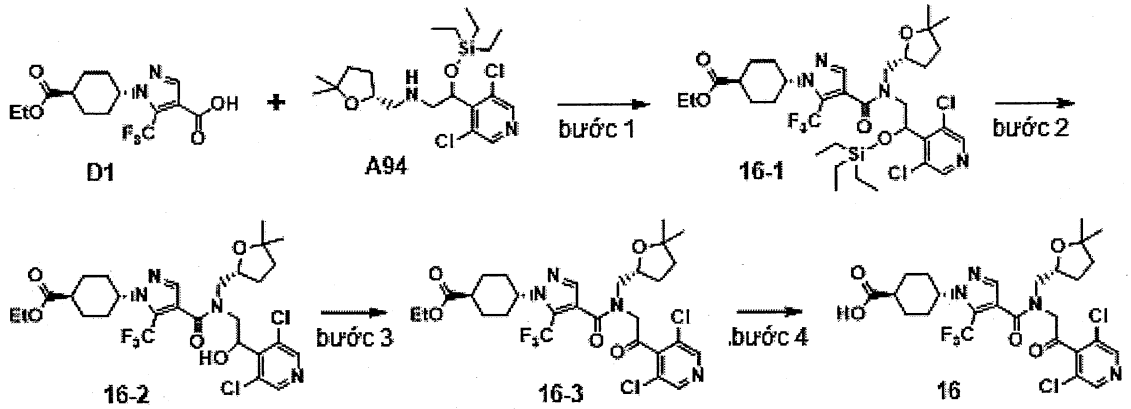
Bước 5: axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (15)

Hợp chất của ví dụ 15 (55 mg, 68%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 15-4 (85 mg, 0,13 mmol) và LiOH (16,3 mg, 0,67 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1,5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 7,76 và 7,74 (1H, 2xs); 7,28-6,78 (6H, m); 4,75-4,52 (4H, m); 4,26-4,15 (1H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,58-1,47 (2H, m); LCMS (APCI): 600 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 16]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((R)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(((R)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (16-1)

Hợp chất 16-1 (29 mg, 52%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của axit D1 (25 mg, 0,074 mmol), amin A94 (32 mg, 0,074 mmol), HATU (34 mg, 0,088 mmol) và DIPEA (0,019 mL, 0,11 mmol) trong DMF (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (APCI): 749 $(M+H)^+$.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(((R)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (16-2)

Hợp chất 16-2 (25 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 16-1 (29 mg, 0,038 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 0,076 mL, 0,076 mmol) trong THF (3,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (APCI): 635 $(M+H)^+$.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((R)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (16-3)

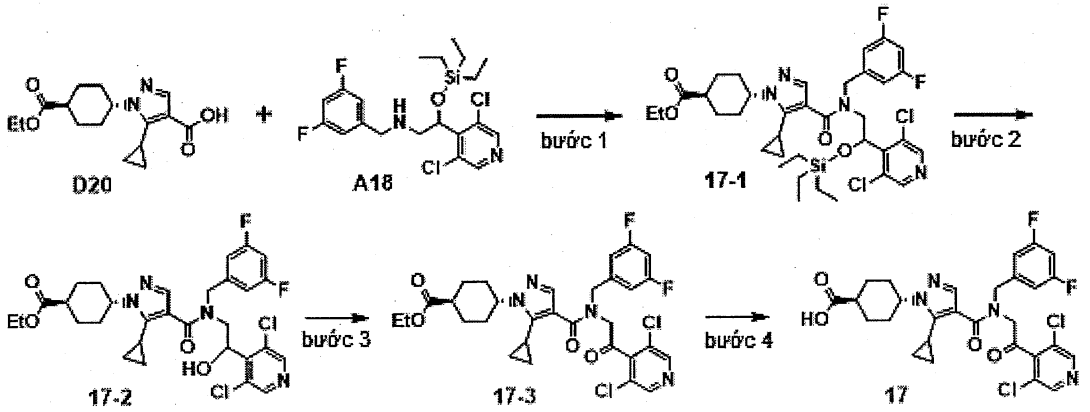
Hợp chất 16-3 (23 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 16-2 (25 mg, thô) và periodinan Dess-Martin (33 mg, 0,078 mmol) trong DCM (4,0 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (APCI): 633 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((R)-5,5-dimetylTHF-2-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (16)

Hợp chất của ví dụ 16 (8,5 mg, 39%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 16-3 (23 mg, thô) và $LiOH \cdot H_2O$ (12 mg, 0,29 mmol) trong MeOH/THF/H_2O (4 mL, 1:1:0,5) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,19 (1H, brs), 8,79 và 8,72 (2H, 2xs); 7,84 và 7,69 (1H, 2xs); 5,01-4,76 (2H, m); 4,27-3,80 (3H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,06-1,45 (13H, m); 1,19-1,04 (6H, m); LCMS (APCI): 605 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 17]

Axit trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (17-1)

Hợp chất 17-1 (130 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của axit D20 (200 mg, 0,56 mmol), amin A18 (233 mg, 0,52 mmol), HATU (296 mg, 0,78 mmol) và DIPEA (0,165 mL, 0,97 mmol) trong DMF (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (17-2)

Hợp chất 17-2 (80 mg, có tạp chất) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 17-1 (80 mg, 0,128 mmol) và TBAF (1 M trong THF, 0,190 mL, 0,190 mmol) trong THF (4 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (17-3)

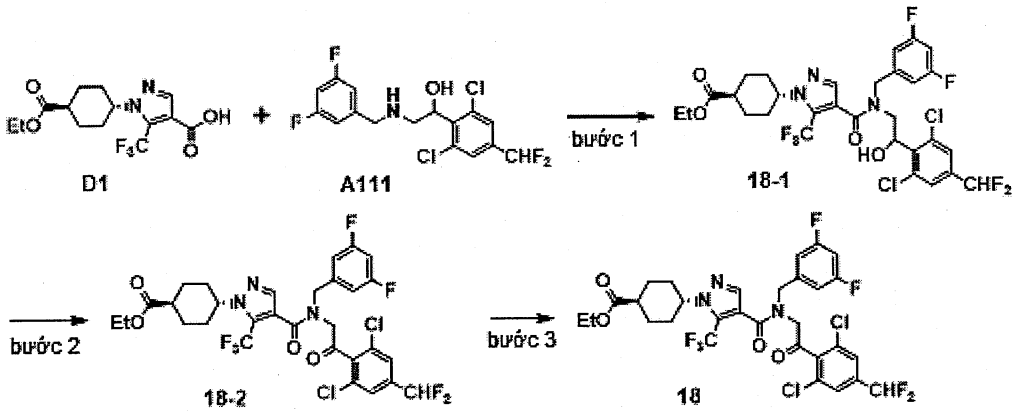
Hợp chất 17-3 (60 mg, 75%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 7-2 (80 mg, 0,128 mmol) và periodinan Dess-Martin (110 mg, 0,250 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: axit trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (17)

Hợp chất của ví dụ 17 (8 mg, 12%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 17-3 (70 mg, 0,113 mmol) và LiOH (8,4 mg, 0,330 mmol) trong EtOH/THF/nước (5mL, 2:2:1) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 8,76 và 8,69 (2H, 2xs); 7,46 và 7,35 (1H, 2xs); 7,18-7,12 và 6,95-6,91 (3H, m); 4,76-4,62 (4H, m); 4,44-4,36 (1H, m); 2,26-2,17 (1H, m); 2,03-2,00 (2H, m); 1,87-1,83 (5H, m); 1,57-1,47 (2H, m); 0,95-0,90 (2H, m); 0,68-0,64 (2H, m); LCMS (APCI): 591 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 18]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (18-1)

Hợp chất 18-1 (0,18 g, thô) thu được là chất gôm màu nâu từ phản ứng của amin A111 (0,10 g, 0,26 mmol), axit D1 (87 mg, 0,26 mmol), HATU (0,12 g, 0,31 mmol) và DIPEA (67 µL, 0,39 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (18-2)

Hợp chất 18-2 (0,12 g, 67%) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 18-1 (0,18 g, 0,26 mmol) và periodinan Dess-Martin (0,22 g, 0,52 mmol) trong DCM (5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

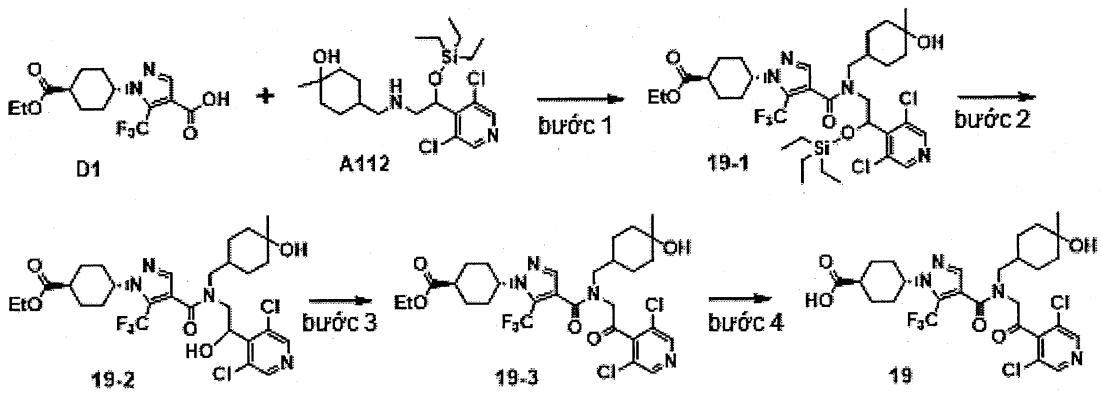
Bước 3: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(diflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (18)

Hợp chất của ví dụ 18 (15 mg, 26%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 18-2 (60 mg, 0,08 mmol) và LiOH (11 mg, 0,43 mmol) trong THF/MeOH/nước (2:2:1, 5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,20 (1H, brs); 7,87-7,75 (3H, m); 7,21-6,88 (4H, m); 4,84 và 4,72 (2H, 2xs); 4,68

và 4,57 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 2,34-2,27 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,59-1,49 (2H, m); LCMS (APCI): 668 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 19]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (19-1)

Hợp chất 19-1 (72 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của axit D1 (44 mg, 0,129 mmol), amin A112 (58 mg, 0,129 mmol), HATU (59 mg, 0,155 mmol) và DIPEA (0,034 mL, 0,194 mmol) trong DMF (4,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (19-2)

Hợp chất 19-2 (46 mg, 55% qua hai bước) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 19-1 (72 mg, thô) và TBAF (1 M trong THF, 0,18 mL, 0,18 mmol) trong THF (4,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (19-3)

Hợp chất 19-3 (45 mg, thô) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 19-2 (46 mg, 0,071 mmol) và periodinan Dess-Martin (60 mg, 0,14 mmol) trong DCM (5,0 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

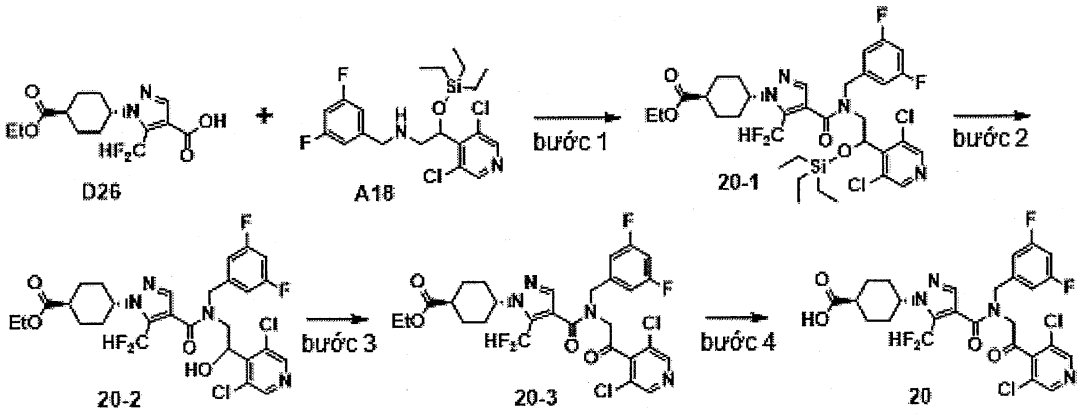
Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((4-hydroxy-4-metylxyclohexyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (19)

Hợp chất của ví dụ 19 (16 mg, 38%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 19-3 (45 mg, 0,069 mmol) và $LiOH·H_2O$ (18 mg, 0,41 mmol) trong EtOH/THF/H_2O (4 mL, 1:1:0.5) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,24 (1H, brs); 8,80 và 8,73 (2H, 2xs); 7,80 và 7,70 (1H, 2xs); 4,83 và 4,67 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 3,93 và 3,87 (1H, 2xs); 3,49-3,47 và 3,18-3,11 (1H, 2xm); 2,33-2,25 (1H, m); 2,06-1,90 (6H, m); 1,58-1,01 (14H, m); LCMS (APCI): 617 $(M-H)^-$.

[Ví dụ 20]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-Diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (20-1)

Hợp chất 20-1 (130 mg, 55%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của axit D26 (100 mg, 0,31 mmol), amin A18 (105 mg, 0,31 mmol), $(COCl)_2$ (0,03 mL, 0,37 mmol), Et_3N (0,08 mL, 0,63 mmol) và DMF (chất xúc tác) trong DCM sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (20-2)

Hợp chất 20-2 (101 mg, 91%) thu được là chất rắn có màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 20-1 (130 mg, 0,54 mmol) và TBAF (1,0 M dung dịch trong THF, 0,24 mL, 0,24 mmol) trong THF (4 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (20-3)

Hợp chất 20-3 (30 mg, 33%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 20-2 (101 mg, 0,15 mmol) và periodinan Dess-Martin (101 mg, 0,23 mmol) trong DCM (8 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 2.

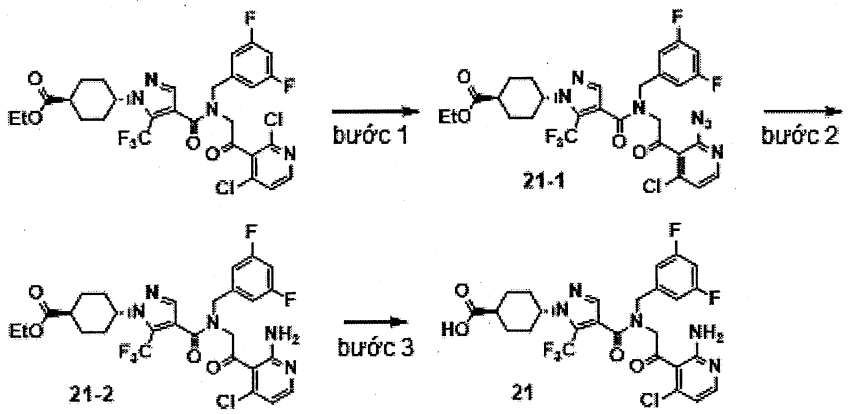
Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(diflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (20)

Dung dịch của hợp chất 20-3 (106 mg, 0,17 mmol) trong dioxan (6 mL) được cho thêm 6 M HCl (6 mL) và được đun nóng ở 80 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được cho thêm H_2O và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng

nước muối (2 x 10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 75% CH_3CN/ nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 20 (36 mg, 62%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 8,76 và 8,69 (2H, 2xs); 7,77 và 7,67 (1H, 2xs); 7,45-7,00 (4H, m); 4,91-4,70 (4H, m); 4,36-4,29 (1H, m); 2,31-2,24 (1H, m); 2,06-2,02 (2H, m); 1,94-1,89 (4H, m); 1,56-1,45 (2H, m); LCMS (ESI): 599 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 21]

Axit trans-4-(4-((2-(2-amin-4-clopyridin-3-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2-azido-4-clopyridin-3-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (21-1)

Dung dịch của etyl trans-4-(4-((2-(2,4-diclopyridin-3-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (100 mg, 0,15 mmol) trong DMF (5 mL) được cho thêm NaN_3 (50 mg, 0,7 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 21-1 (60 mg, 59%) là dầu màu nâu.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2-amin-4-clopyridin-3-yl)-2-oxoetyl)(3,5-

diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (21-2)

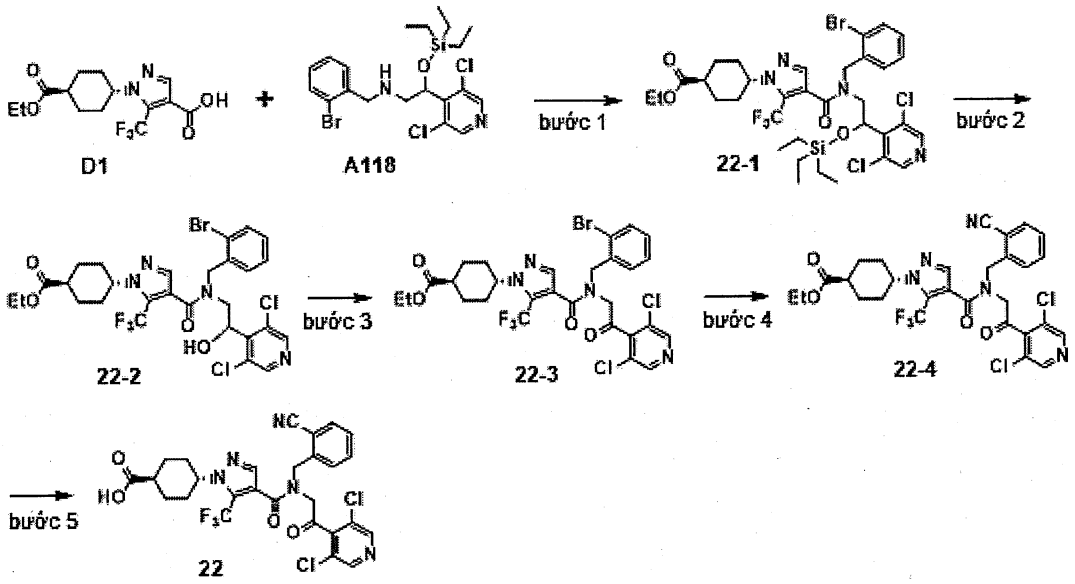
Dung dịch của hợp chất 21-1 (60 mg, 0,09 mmol) trong THF (5 mL) đã được khuấy được cho thêm Me_3P (1,0 M trong THF, 0,18 mL, 0,18 mmol) ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. H_2O (0,06 mL) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất 21-2 (40 mg, 69%) là dầu màu vàng.

Bước 3: axit trans-4-(4-((2-(2-amin-4-clopyridin-3-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (21)

Dung dịch của hợp chất 21-2 (40 mg, 0,06 mmol) trong THF/MeOH (4 mL, 1:1) đã được khuấy được cho thêm dung dịch của LiOH (7,7 mg, 0,3 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL), được axit hóa bằng 0,5 M HCl (đến pH 5) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (10 mL), nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột đảo pha (C18 silicagel, 70% CH_3CN/nước là dung môi rửa giải) để mang lại hợp chất của ví dụ 21 (25 mg, 66%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ12,14 (1H, brs); 8,75 và 8,46 (1H, 2xs); 7,91 (2H, brs); 7,73 và 7,49 (1H, 2xs); 7,16-7,01 (2H, m); 6,89-6,85 (1H, m); 6,78 và 6,73 (1H, 2xs); 5,02 và 4,83 (2H, 2xs); 4,65 và 4,55 (2H, 2xs); 4,20-4,12 (1H, m); 2,33-2,21 (1H, m); 2,04-1,79 (6H, m); 1,56-1,43 (2H, m); LCMS (APCI): 600 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 22]

Axit trans-4-(4-((2-xyanobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-bromobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (22-1)

Hợp chất 22-1 (310 mg, thô) thu được là dầu màu vàng từ phản ứng của amin A118 (200 mg, 0,40 mmol), axit D1 (136 mg, 0,40 mmol), HATU (232 mg, 0,61 mmol) và DIPEA (0,14 mL, 0,81 mmol) trong DMF (5 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-bromobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (22-2)

Hợp chất 22-2 (175 mg, 73%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 22-1 (310 mg, 0,38 mmol) và TBAF (1,0 M dung dịch trong THF, 0,57 mL, 0,57 mmol) trong THF (4 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-bromobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (22-3)

Hợp chất 22-3 (150 mg, 86%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 22-2 (175 mg, 0,25 mmol) và periodinan Dess-Martin (161

mg, 0,37 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: etyl trans-4-(4-((2-xyanobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (22-4)

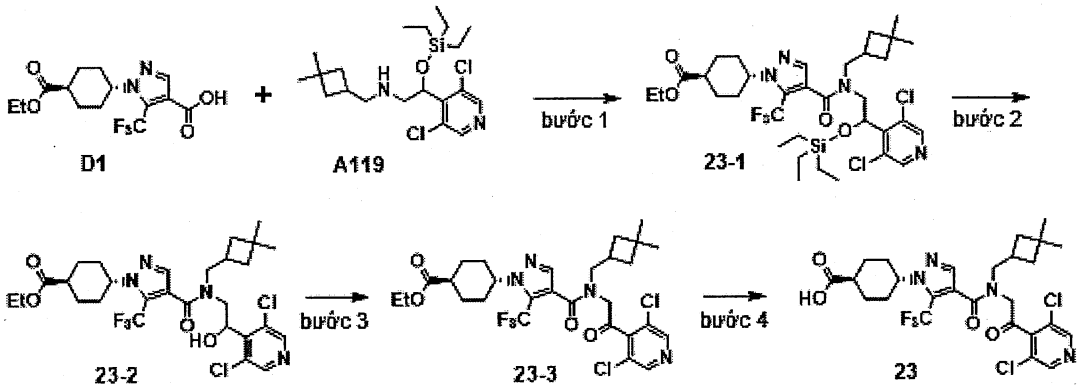
Hỗn hợp của hợp chất 22-3 (100 mg, 0,14 mmol) và $Zn(CN)_2$ (34 mg, 0,28 mmol) trong DMA (8 mL) được làm sạch bằng agon trong 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (33,4 mg, 0,02 mmol) được cho thêm và hỗn hợp được đun nóng ở 100 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng, được làm mát bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, 30% EtOAc/hexan) để mang lại hợp chất 22-4 (27 mg, 29%) là chất rắn màu trắng ngà.

Bước 5: axit trans-4-(4-((2-xyanobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (22)

Hợp chất của ví dụ 22 (15 mg, 39%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 22-4 (40 mg, 0,06 mmol) và LiOH (4,3 mg, 0,03 mmol) trong EtOH (2 mL), THF (2 mL) và H_2O (1 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^1H NMR (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 8,56-8,50 (2H, m); 7,91 (2H, brs); 7,94 (1H, s); 7,54-7,42 và 7,17 (3H, m và s); 7,08 (1H, s); 5,62-5,58 và 4,64-4,59 (1H, 2xm); 4,33-4,17 (1H, m); 2,39-2,33 (1H, m); 2,10-1,93 (7H, m); LCMS (APCI): 608 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 23]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (23-1)

Hợp chất 23-1 (180 mg, thô) thu được là chất gôm màu vàng từ phản ứng của amin A119 (190 mg, 0,455 mmol), axit D1 (167 mg, 0,50 mmol), oxaly clorua (0,086 mL, 1,0 mmol), Et_3N (0,10 mL, 0,68 mmol) và DMF (chất xúc tác) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (23-2)

Hợp chất 23-2 (60 mg, 20%, qua 2 bước) thu được là chất gôm không màu từ phản ứng của hợp chất 23-1 (180 mg, 0,245 mmol) và TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1 M trong THF) trong THF (3 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylat (23-3)

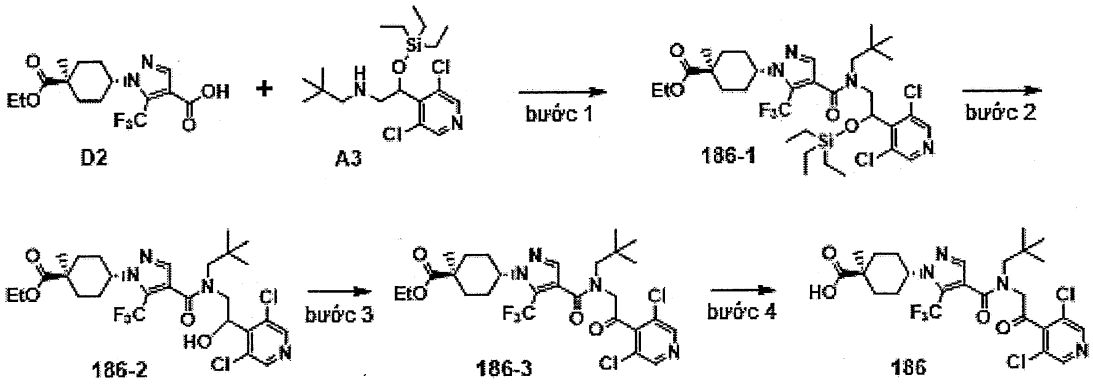
Hợp chất 23-3 (60 mg, định lượng) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 23-2 (60 mg, 0,096mmol) và periodinan Dess-Martin (83 mg, 0,193 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: axit tans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic (23)

Hợp chất của ví dụ 23 (30 mg, 52%) thu được là chất rắn màu trắng ngà từ phản ứng của hợp chất 23-3 (60 mg, 0,097 mmol) và LiOH (19 mg, 0,048 mmol) trong THF/nước/MeOH (5 mL, 2:2:1) sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (CD_3OD) đồng phân quay biểu thị δ 8,65 và 8,58 (2H, 2xs); 7,74 và 7,57 (1H, 2xs); 4,81 và 4,63 (2H, 2xs); 4,36-4,24 (1H, m); 3,62 và 3,42 (2H, 2xd, J=7,5 Hz); 2,67-2,34 (2H, m); 2,21-2,02 (6H, m); 1,92-1,81 (2H, m); 1,70-1,56 (3H, m); 1,37-1,29 (1H, m); 1,15-0,93 (6H, m); LCMS (APCI): 591 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 186]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic



Bước 1: etyl trans-4 (4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic)(neopentyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (186-1)

Hợp chất 186-1 thu được từ phản ứng của amin A3 (60 mg, 0,153 mmol), axit D2 (56 mg, 0,161 mmol), clorua oxaly (0,028 mL, 0,322 mmol), 1 N NaOH (0,92 mL, 0,920 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (186-2)

Hợp chất 186-2 (89 mg, 96% qua 2 bước) thu được là xi rô không màu từ phản ứng của hợp chất 186-1 (thô) và TBAF (0,169 mL, 0,169 mmol, 1 M trong THF) trong THF (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4 (4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl) cacbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (186-3)

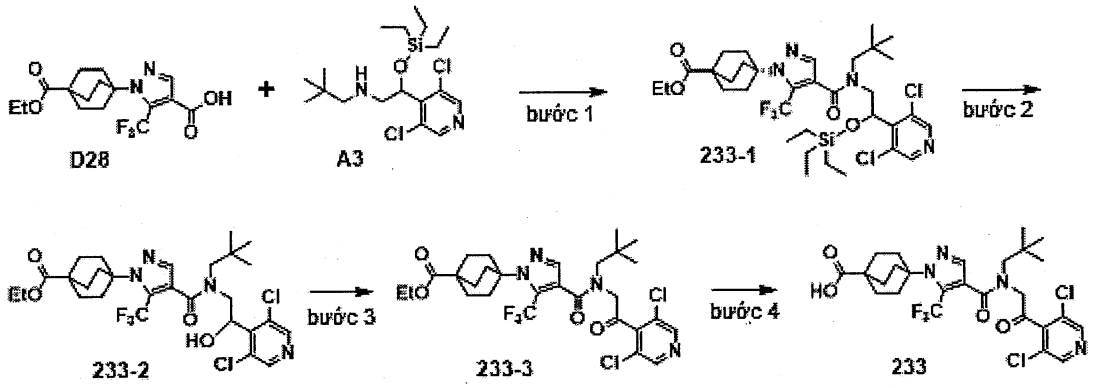
Hợp chất 186-3 (69 mg, 78%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 186-2 (89 mg, 0,147 mmol) và periodinan Dess-Martin (87 mg, 0,205 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic (186)

Hợp chất của ví dụ 186 (51 mg, 77%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 186-3 (69 mg, 0,114 mmol) và 4 N LiOH (0,228 mL, 0,912 mmol) trong THF /nước/MeOH (1 mL, 2: 1: 2) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,71 và 7,57 (1H, 2xs); 4,87 và 4,53 (2H, 2xs); 4,25-4,18 (1H, m); 3,43-3,35 (2H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,95-1,85 (6H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs); LCMS (ESI): 577,2 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 233]

Axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic



Bước 1: etyl 4-(4 -((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic)(neopentyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylat (233-1)

Hợp chất 233-1 thu được từ phản ứng của amin A3 (58 mg, 0,148 mmol), D28 axit (50 mg, 0,139 mmol), clorua oxaly (0,024 mL, 0,278 mmol), 1 N NaOH (0,833 mL, 0,833 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) bixyclo [2.2.2] octan-1-cacboxylat (233-2)

Hợp chất 233-2 (67 mg, 78% qua 2 bước) thu được là xi-rô không màu từ phản ứng của hợp chất 233-1 (thô) và TBAF (0,148 mL, 0,148 mmol, 1 M trong THF) trong THF (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) bixyclo [2.2.2]octan-1-cacboxylat (233-3)

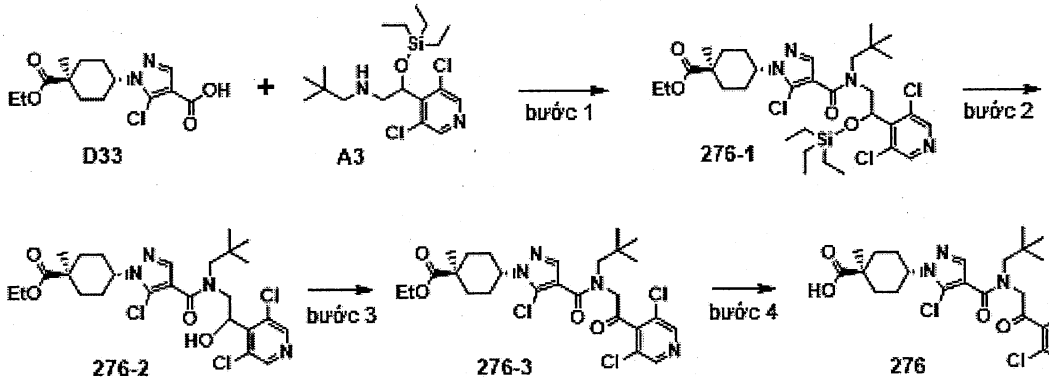
Hợp chất 233-3 (56 mg, 84%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 233-2 (67 mg, 0,108 mmol) và periodinan Dess-Martin (64 mg, 0,151 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: 4-(4 -((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5- (triflometyl) pyrazol-1-yl) bixyclo [2.2.2] octan--1 axit cacboxylic (233)

Hợp chất của ví dụ 233 (27 mg, 51%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 233-3 (56 mg, 0,091 mmol) và 4 N LiOH (0,091 mL, 0,363 mmol) trong THF/nước/MeOH (0,7 mL, 3: 1: 3) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,64 và 7,49 (1H, 2xs); 4,84 và 4,50 (2H, 2xs); 3,61-3,26 (2H, m); 2,32-2,22 (6H, m); 2,08-2,04 (6H, m); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs); LCMS (ESI): 589,2 $(M + H)^+$

[Ví dụ 276]

Axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic) (neopentyl)cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (276-1)

Hợp chất 276-1 thu được từ phản ứng của amin A3 (124 mg, 0,31 mmol), D33 axit (100 mg, 0,31 mmol), clorua oxaly (0,082 mL, 0,95 mmol), Et_3N (0,088 mL, 0,66 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (5 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(5-clo-4-((2- (3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl) cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (276-2)

Hợp chất 276-2 (160 mg, 88%, qua 2 bước) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 276-1 (thô) và TBAF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1 M trong

THF) trong THF (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(5-clo-4 -((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl) cacbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (276-3)

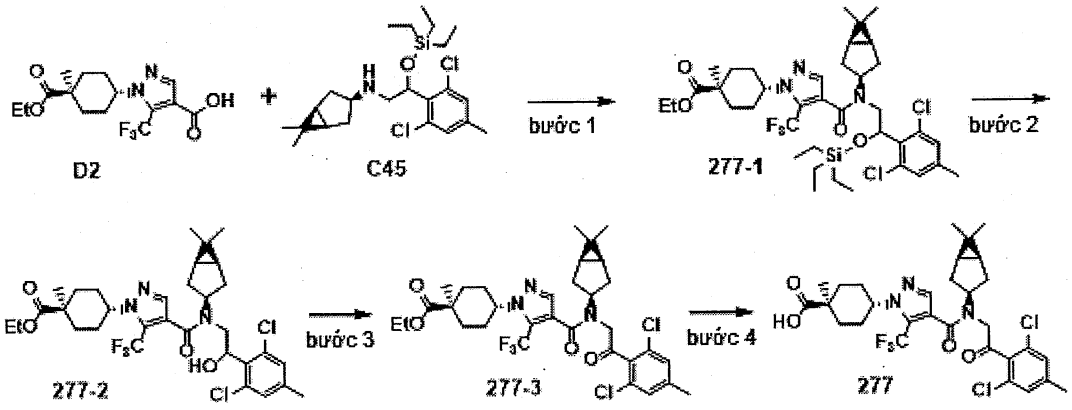
Hợp chất 276-3 (130 mg, 81%) thu được là một chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 276-2 (160 mg, 0,279 mmol) và periodinan Dess-Martin (233 mg, 0,56 mmol) trong DCM (10 mL) sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic (276)

Hợp chất của ví dụ 276 (60 mg, 47%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 276-3 (130 mg, 0,224 mmol) và LiOH (26,9 mg, 1,123 mmol) trong THF/EtOH/nước (11 mL, 5: 5: 1) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR (DMSO-d6) đồng phân quay biểu thị δ12,25 (1H, PN); 8,77 và 8,72 (2H, 2xs); 7,79 và 7,73 (1H, 2xs); 4,84 và 4,77 (2H, 2xs); 4,36-4,28 (1H, m); 2,02-1,72 (8H, m); 1,21 (3H, s); 0,95 và 0,74 (9H, 2xs); LCMS (APCI): 545 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 277]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4 (4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic)((1R, 3r, 5S)-6,6- dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (277-1)

Hợp chất 277-1 thu được từ phản ứng của amin C45 (74 mg, 0,167 mmol), axit D2 (55 mg, 0,158 mmol), HATU (72 mg, 0,190 mmol) và DIPEA (0,055 mL, 0,320 mmol) trong DMF (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Bước 2: etyl trans-4 (4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)((1R, 3r, 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl) -1-metylxyclohexancacboxylat (277-2)

Hợp chất 277-2 (85 mg, 82% qua 2 bước) thu được là chất bán rắn màu vàng từ phản ứng của hợp chất 277-1 (thô) và TBAF (0,3 mL, 0,3 mmol, 1 M trong THF) ở THF (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)2-oxoetyl)((1R, 3r 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (277-3)

Hợp chất 277-3 (80 mg, 95%) thu được là chất bán rắn màu vàng từ phản ứng của hợp chất 277-2 (85 mg, 0,129mmol) và periodinan Dess-Martin (66 mg, 0.155 mmol) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

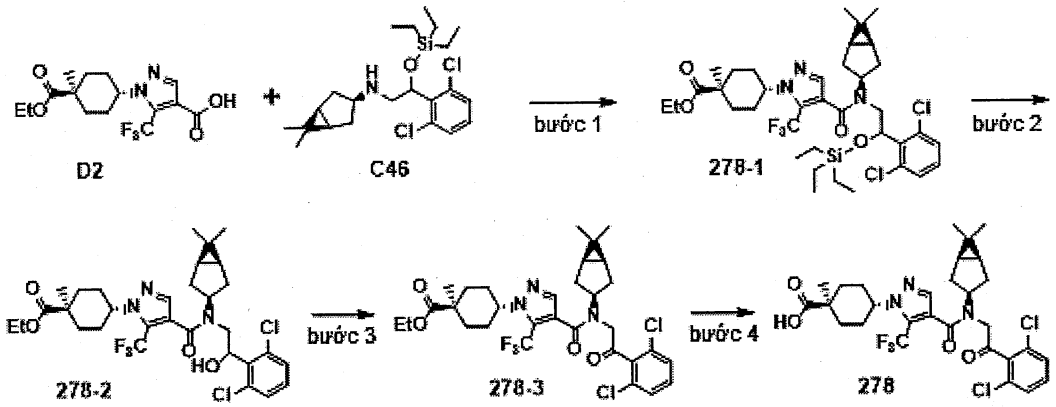
Bước 4: trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic)((1R, 3r 5S) 6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3-yl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (277)

Hợp chất của ví dụ 277 (58 mg, 75%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 277-3 (80 mg, 0,122 mmol) và 4 N LiOH (0,31 mL, 1,22 mmol) trong THF/nước/MeOH (1,5 mL, 2: 1: 2) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu

thị δ 7,69 và 7,54 (1H, 2xs); 7,16 và 7,08 (2H, 2xs); 5,10-5,00 và 4,36-4,14 (2H, 2xm); 4,59 và 4,39 (2H, 2xs); 2,35 và 2,31 (3H, 2xs); 2,31-1,85 (10H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 1,39-1,23 (2H, m); 1,09-0,95 (8H, m); LCMS (ESI): 628,3 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 278]

axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylil)((1R, 3r, 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1. 0] hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (278-1)

Hợp chất 278-1 thu được từ phản ứng của amin C46 (94 mg, 0,219 mmol), axit D2 (76 mg, 0,219 mmol), clorua oxaly (0,038 mL, 0,438 mmol), DIPEA (0,114 mL, 0,657 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R, 3r, 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3 YL)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (278-2)

Hợp chất 278-2 (102 mg, 72% qua 2 bước) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất 278-1 (thô) và TBAF (0,22 mL, 0,22 mmol, 1 M trong THF) trong THF (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R, 3r, 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3 YL)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (278-3)

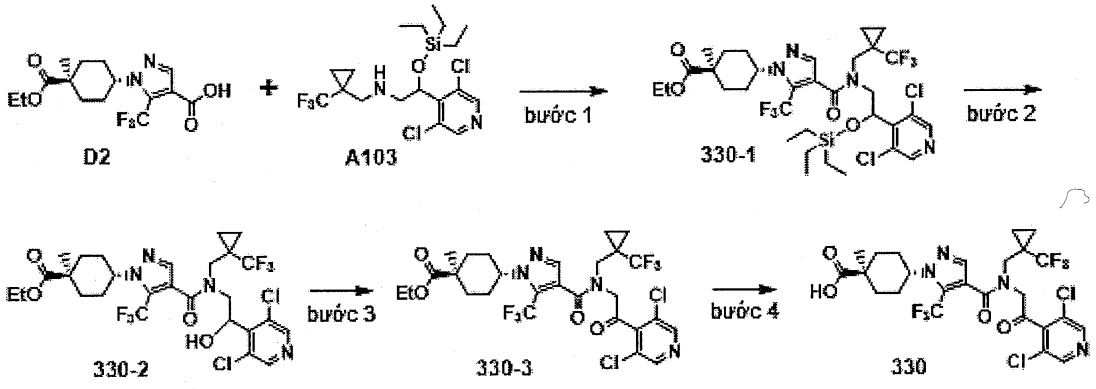
Hợp chất 278-3 (84 mg, 83%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 278-2 (102 mg, 0,158mmol) và periodinan Dess-Martin (100 mg, 0,237 mmol) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R, 3r, 5S)-6,6-dimetylbixyclo [3.1.0] hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (278)

Hợp chất của ví dụ 278 (35 mg, 44%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 278-3 (84 mg, 0,131 mmol) và 4 N LiOH (0,33 mL, 1,31 mmol) trong THF/nước/MeOH (1,5 mL, 2: 1: 2) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 7,70 và 7,55 (1H, 2xs); 7,36-7,26 (3H, m); 5,10-5,00 và 4,37-4,15 (2H, 2xm); 4,61 và 4,42 (2H, 2xs); 2,31-1,87 (10H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 1,39-1,23 (2H, m); 1,09-0,95 (8H, m); LCMS (ESI): 614,2 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 330]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-clopyridin 4-yl)-2-oxoetyl)-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etylic)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (330-1)

Hợp chất 330-1 thu được từ phản ứng của amin A103 (44 mg, 0,098 mmol), axit D2 (34 mg, 0,098 mmol), clorua oxaly (0,017 mL, 0,196 mmol), 1 N NaOH (0,49 mL, 0,491 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (330-2)

Hợp chất 330-2 (37 mg, 58% qua 2 bước) thu được là dầu không màu từ phản ứng của hợp chất 330-1 (thô) và TBAF (0,098 mL, 0,098 mmol, 1 M trong THF) trong THF (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (330-3)

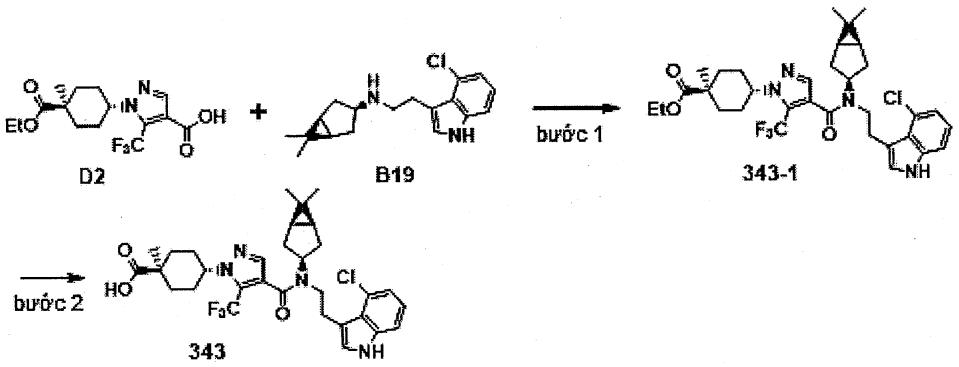
Hợp chất 330-3 (31 mg, 83%) thu được là dầu không màu từ phản ứng của 330-2 (37 mg, 0,056 mmol) và periodinan Dess-Martin (36 mg, 0,085 mmol) trong DCM (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 4: Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-(triflometyl) xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1- cacboxylic (330)

Hợp chất của ví dụ 330 (17 mg, 58%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 330-3 (31 mg, 0,047 mmol) và 4 N LiOH (0,12 mL, 0,467 mmol) trong THF/nước/MeOH (0,75 mL, 2:1:2) sử dụng quy trình tương tự như mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,59 và 8,52 (2H, 2xs); 7,65 và 7,54 (1H, 2xs); 4,95 và 4,58 (2H, 2xs); 4,28-4,20 (1H, m); 3,84 và 3,74 (2H, 2xs); 2,26-2,16 (2H, m); 1,95-1,85 (6H, m); 1,42 và 1,41 (3H, 2xs); 1,12-1,06 (4H, m); LCMS (ESI) 629,2 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 343]

Axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indol-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indol-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (343-1)

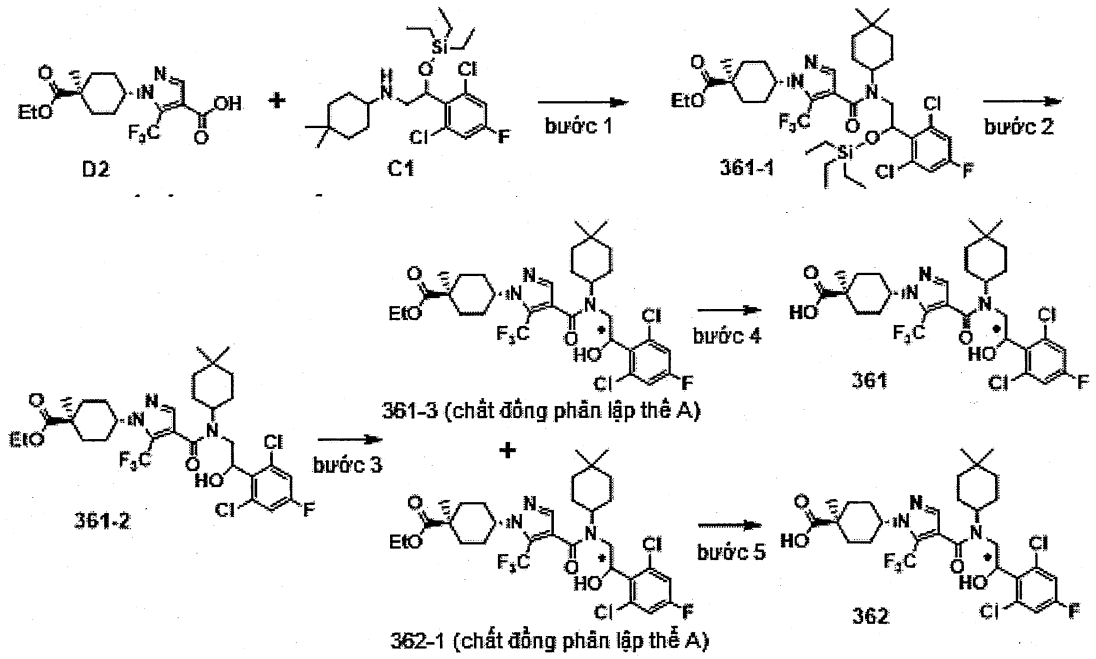
Hợp chất 343-1 (42 mg, 91%) thu được là chất gôm màu vàng từ phản ứng của amin B19 (22 mg, 0,073 mmol), axit D2 (25 mg, 0,073 mmol), HATU (33 mg, 0,087 mmol) và DIPEA (0,037 mL, 0,218 mmol) trong DMF (1 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 2: axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indol-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (343)

Hợp chất của ví dụ 343 (31 mg, 78%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 343-1 (42 mg, 0,066 mmol) và 4 N LiOH (0,066 mL, 0,265 mmol) ở THF/nước/ MeOH (0,5 mL, 2: 1: 2) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 8,20 (1H, PN); 7,53-6,90 (5H, m); 4,68-4,61 và 4,29-4,02 (2H, 2xm); 3,64-3,61 và 3,53-3,49 (2H, 2xm); 3,35-3,32 và 3,04-3,00 (2H, 2xm); 2,28-1,86 (8H, m); 1,70-1,60 (2H, m); 1,41 và 1,39 (3H, 2xs); 1,28-0,85 (10H, m); LCMS (ESI): 606,0 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 361 và 362]

Axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic hoặc axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (361-1)

Hợp chất 361-1 thu được từ phản ứng của amin C1 (89 mg, 0,199 mmol), axit D2 (60 mg, 0,172mmol), oxaly clorua (0,044 mL, 0,517 mmol), DIPEA (0,090 mL, 0,517 mmol) và DMF (xúc tác) trong DCM (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 2.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (377-2)

Hợp chất 361-2 (100 mg, 88% qua 2 bước) thu được từ phản ứng của 361-1 (thô) và TBAF (0,26 mL, 0,258 mmol, 1 M trong THF) trong THF (2 mL) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Bước 3: etyl trans-4-(4-(((S)-2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)(4,4-

dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat và etyl trans-4-(4-(((R)-2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (361-3 và 362-1)

Hợp chất 361-2 (100 mg, 0,151 mmol) được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng (250 x 20 mm DAICEL CHIRALPAK™ IA cột 5 µm với 16 mL/phút n-hexan/IPA (96/4)) để mang lại 361-3 (49 mg, 49%) là các chất đồng phân rửa giải đầu tiên và hợp chất 362-1 (48 mg, 48%) là các chất đồng phân rửa giải thứ hai.

Bước 4: axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic hoặc trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic (361)

Hợp chất của ví dụ 361 (37 mg, 79%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 361-3 (49 mg, 0,074 mmol) và 4 N LiOH (0,25 mL, 1,00 mmol) trong EtOH/nước (1,5 mL, 2:1) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. LCMS (ESI): 636,3 $(M + H)^+$.

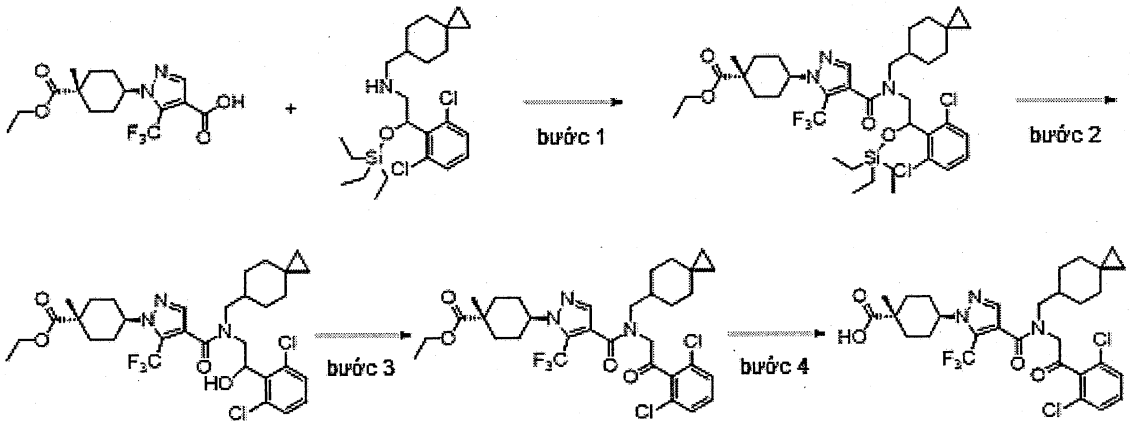
Bước 5: axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic hoặc axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic (362)

Hợp chất của ví dụ 362 (39 mg, 85%) thu được là chất rắn màu trắng từ phản ứng của hợp chất 362-1 (48 mg, 0,073 mmol) và 4 N LiOH (0,25 mL, 1,00 mmol) trong EtOH/nước (1,5 mL, 2:1) sử dụng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong ví dụ 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị δ 7,57 và 7,56 (1H, 2xs); 7,11 và 7,05 (2H, 2xd, J = 7,8 Hz); 5,62-5,47 (1H, m); 4,86 (1H, PN); 4,70-4,64 và 4,09-4,02 (1H, 2xm); 4,30-4,20 (1H, m); 3,46-3,26

(2H, m); 2,31-2,18 (2H, m); 1,99-1,66 (8H, m); 1,47-1,26 (7H, m); 1,12-0,86 (8H, m); LCMS (ESI): 636,0 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 569]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[25]oct-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1 và Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch axit 1-((trans)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(trifluorometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,157 g, 0,452 mmol) và oxalyl clorua (0,049 mL, 0,565 mmol) trong DCM (4,52 mL) được cho thêm DMF (1 giọt) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần dư được cho vào dung dịch 2-(2,6-diclophenyl)-N-(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)-2 -((trietylsilyl)oxy)etanamin (0,200 g, 0,452 mmol) trong THF (4,5 mL) theo sau là DIPEA (0,158 mL, 0,904 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (0,904 mL, 0,904 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 7 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (1 x 50 mL) và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng nhạt.

Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên của nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0815 g, 0,124 mmol, hiệu suất 27,4%) là chất gôm không màu.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0815 g, 0,124 mmol) trong DCM (1,238 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (0,079 g, 0,186 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 6 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ (50 mL) ngậm nước bão hòa và $NaHCO_3$ (50 mL) ngậm nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Các chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 35% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0685 g, 0,104 mmol, hiệu suất 84%) là chất gôm không màu.

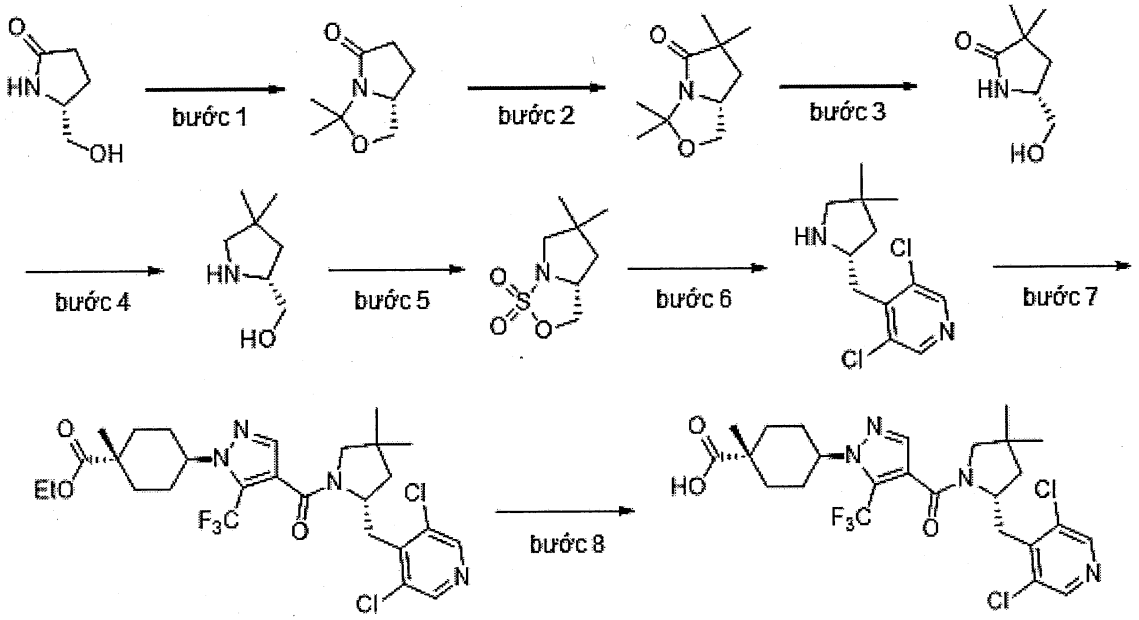
Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[25]oct-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Dung dịch etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0685 g, 0,104 mmol) trong THF (0,750

mL) được cho thêm dung dịch lithi hydroxit hydrat (0,044 g, 1,043 mmol) trong nước (0,500 mL) và hỗn hợp được khuấy và đun nóng ở 50°C qua đêm. THF và MeOH được loại bỏ trong chân không và dung dịch màu đục được pha loãng với nước (3 mL) để mang lại dung dịch trong suốt. 1 M HCl đã được cho thêm để điều chỉnh pH đến 1. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi lấy kết tủa bằng cách lọc chân không để mang lại chất rắn màu trắng. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 5% MeOH trong DCM để mang lại ví dụ 569 (0,0457 g, 0,073 mmol, hiệu suất 69,7%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40-7,79 (4H, m), 5,30-5,54 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,64 (1H, s), 4,22-4,36 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,12-2,30 (2H, m), 1,54-1,98 (10H, m), 1,27-1,41 (5H, m), 0,78-1,05 (3H, m), 0.07- 0,37 (4H m) (đồng phân quay biểu thị); LCMS (ESI) c 628,2 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 688]

Axit trans-4-(4-(((2R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4,4-dimetyl-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: Được điều chế theo patent WO: 2013004290A1. Huyền phù của (R)-(-)-5-(hydroxymetyl)-2-pyrrolidinon (Sigma Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO, 5,36 g, 46,5 mmol) và axit p-toluensulfonic (44 mg, 0,233 mmol) trong toluen (100 mL) đã được khuấy được cho thêm 2,2-dimetoxypropan (17,1

mL, 140 mmol) và phản ứng được hồi lưu trong 1,5 giờ. Phản ứng được trang bị thiết bị Dean-Stark sau đó 2,2-dimetoxypropan (17,1 mL, 140 mmol) thêm được cho thêm vào và phản ứng được hồi lưu trong 36 giờ. Các dung môi được làm bay hơi để mang lại (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one là chất rắn dạng sáp màu cam. MS (ESI) 156,1 $[M + H]^+$. Nguyên liệu thô được đưa đến bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Được điều chế theo patent WO: WO2013004290A1. Dung dịch (R)-3,3-dimetyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (3,50 g, 22,55 mmol) trong THF (75 mL) được làm lạnh đến -78 °C, được cho thêm dung dịch lithi diisopropylamit (2,0M heptan/THF/etylbenzen, 20,30 mL, 40,6 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ trước khi thêm iodometan (2,12 mL, 33,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh đến -78 °C trước khi thêm lithi diisopropylamit (2,0 M heptan/THF/etylbenzen, 20,30 mL, 40,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong 1 giờ trước khi được cho thêm iodometan (2,12 mL, 33,8 mmol). Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm (16 giờ). Phản ứng được làm mát bằng dung dịch bão hòa của amoni clorua và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chiết xuất hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại chất thô (R)-3,3,6,6 tetrametyltetrahydropyrrolo [1,2-c] oxazol-5 (3H) là hắc ín màu cam. MS (ESI) 184,1 $[M + H]^+$.

Bước 3: Được điều chế theo bằng sáng chế WO: 2013004290. Dung dịch (R)-3,3,6,6-tetrametyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-one (4,13 g, 22,54 mmol) trong MeOH (90 mL) được cho thêm axit monohydrat p-toluenesulfonic (0,429 g, 2,254 mmol). Hỗn hợp thu được được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và vật liệu thô được hấp thụ phía trên nắp của silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên một ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reverlis 40 g, sử dụng gradien 0-20% MeOH trong DCM) mang lại (R)-5-(hydroxymetyl)-3,3-

dimetylpyrrolidin-2-một (2,91 g, 20,31 mmol, hiệu suất 90%) là chất bán rắn màu trắng. MS (ESI) 144.1 $[M + H]^+$

Bước 4: Được điều chế theo patent của Hoa Kỳ: 20070032433A1. Dung dịch (R)-5-(hydroxymetyl)-3,3-dimetylpyrrolidin-2-one (2,91 g, 20,30 mmol) trong THF (50,8 mL) được làm lạnh đến 0 °C, được cho thêm lithi nhôm hidrua (2,0 M dung dịch trong THF, 12,18 mL, 24,36 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm (16 giờ). Lithi nhôm hydrua (2,0 M dung dịch trong THF, 12,18 mL, 24,36 mmol) thêm được cho vào và dung dịch được hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và lithi nhôm hydrua (2,0 M dung dịch trong THF, 12,18 mL, 24,36 mmol) thêm được cho vào và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0 °C trong một bể đá lạnh trước khi cho thêm nước (3,67 mL) theo sau là 15% NaOH ngậm nước (3,67 mL) và nước (10,9 mL). Hỗn hợp sau đó được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được lọc trên thủy tinh frit được nung kết có độ xốp trung bình cùng với vải bông và xelit rửa bằng EtOAc. Dung dịch sau đó được cô đặc mang lại (R)-(4,4-dimetylpyrrolidin-2-yl)metanol (2,29 g, 17,73 mmol, hiệu suất 87%) thô là dầu nhớt màu vàng. MS (ESI) 130,1 $[M + H]^+$.

Bước 5: Dung dịch của trietylamin (4,94 mL, 35,4 mmol) và (R)-(4,4-dimetylpyrrolidin-2-yl)methanol (2,29 g, 17,72 mmol) trong DCM (89 mL) được làm lạnh đến -78 °C. Hỗn hợp này được cho thêm sulfuryl clorua (1,0 M trong DCM, 21,27 mL, 21,27 mmol) trong 15 giây. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ này trong gần 3 giờ, được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm (16 giờ). Hỗn hợp được rửa bằng 1 N HCl (30 mL 2 x) ngậm nước, nước muối (40 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại sản phẩm thô là dầu màu nâu-cam mà kết tinh khi đứng yên. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reverlis 40 g, sử dụng gradien 0-60% EtOAc trong heptan) mang lại (R)-5,5-dimetyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazol 1,1-dioxit (708 mg, 3,70 mmol, hiệu suất 21%) là chất rắn dạng tinh thể màu trắng . MS (ESI) 192,1 $[M + H]^+$.

Bước 6: Dung dịch 3,5-diclopyridin (796 mg, 5,38 mmol) trong THF (9,0 mL) ở -78 °C được cho thêm nhỏ giọt lithi diisopropylamit (2,0 M heptan/THF/etylbenzen, 3,41 mL, 6,82 mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, dung dịch (R)-5,5-dimetyltetrahydro-3H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazol 1,1-dioxit (686 mg, 3,59 mmol) trong THF (9,0 mL) được cho thêm nhỏ giọt ở -78 °C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 3 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi dung môi bay hơi, bọt màu be được tạo ra được xử lý bằng nước nóng (80 °C) 2 N HCl (8 mL) và EtOH (8 mL) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và hỗn hợp được xử lý bằng đá lạnh và được bazơ hóa bằng 5 N NaOH (8 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75 mL). Các chiết xuất hữu cơ được sấy khô, được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký trên ISCO Combiflash™ RF (cột SingleStep Thomson 25 g, sử dụng gradien 0-10% MeOH trong DCM) để mang lại (R)-3,5-diclo-4-((4,4-dimetylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (748 mg, 2,89 mmol, hiệu suất 80%) là dầu màu cam. MS (ESI) 259,1, 261,0 $[M + H]^+$.

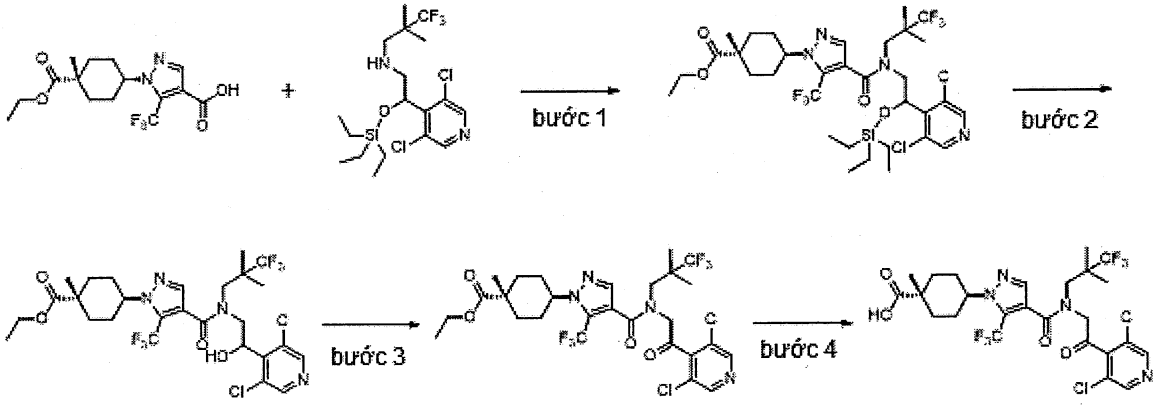
Bước 7: axit 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (445 mg, 1,28 mmol) được xử lý bằng DCM (8 mL) và ba giọt DMF, được làm lạnh đến 0 °C trong bể đá lạnh và được xử lý bằng oxalyl clorua (0,16 mL, 1,82 mmol) nhỏ giọt từ từ. Hỗn hợp phản ứng được đưa ra khỏi bể đá lạnh và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và axit clorua thô được xử lý bằng DCM (10 mL), được làm lạnh trong bể đá lạnh và được xử lý bằng (R)-3,5-diclo-4-((4,4-dimetylpyrrolidin-2-yl)metyl)pyridin (315 mg, 1,22 mmol) (trong DCM 5 mL) nhỏ giọt từ từ theo sau là DIPEA (0,64 mL, 3,65 mmol). Dung dịch được đưa ra khỏi bể đá lạnh và được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và vật liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên ISCO Combiflash™ RF (cột SingleStep Thomson 40 g sử dụng gradien 0-40% EtOAc trong heptan) để mang lại (1R,4r)-etyl 4-(4-((R)-2-((3,5-diclopyridin-4-

yl)metyl)-4,4-dimetylpyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (489 mg, 0,83 mmol, hiệu suất 68%) là chất rắn vô định hình màu vàng nhạt sau khi được sấy trong lò chân không trong 48 giờ ở 40°C. MS (ESI) 589,3 / 591,2 $[M + H]^+$.

Bước 8: Hỗn hợp của (1R,4r)-etyl 4-(4-((R)-2-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-4,4-dimetylpyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (464 mg, 0,787 mmol) trong THF (3,9 mL) và MeOH (3,9 mL) monohydrat lithi hydroxit (1,0 M dung dịch nước, 3,9 mL, 3,94 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm (16 giờ). Các chất hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và dung dịch được axit hóa với 1 N HCl dẫn đến sự hình thành kết tủa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Các chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên ISCO Combiflash™ RF (cột SingleStep Thomson 40 g, sử dụng gradien 0-8% MeOH trong DCM) để mang lại axit (1R,4r)-4-(4-((R)-2-((3,5-diclopyridin-4-yl)metyl)-4,4-dimetylpyrrolidine-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (258 mg, 0,46 mmol, hiệu suất 59%) là bọt vô định hình màu trắng. MS (ESI) 561,0, 563,1 $[M + H]^+$.

[Ví dụ 692]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1 và Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch hơi đục axit 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1,0102 g, 2,90 mmol) trong DCM (29,0 mL) được cho thêm oxalyl clorua (0,307 mL, 3,63 mmol) theo sau là DMF (1 giọt) và hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt hơi đục được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong chân không để mang lại etyl trans-4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat là xi rô màu vàng nhạt. Phần dư được cho thêm dung dịch N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-amin (1,292 g, 2,90 mmol) trong THF (29,0 mL) theo sau là DIPEA (2,021 mL, 11,60 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 19 giờ, LCMS (ESI) cho thấy etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat được tạo thành: LCMS (ESI) m/z 775,1 $(M + H)^+$

Hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (11,60 mL, 11,60 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, LC-MS (ESI) cho thấy phản ứng đã được hoàn tất. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 100 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien từ 0% đến 50% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (1,6938 g , 2,56 mmol, hiệu suất 88%) là chất rắn dính màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46-8,63 (2H, m), 7,71-

7,83 (1H, m), 6.11 (1H, d, J= 4,1 Hz), 5,19-5,33 (1H, m), 4,27 (1H, t, J= 11,0 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,39-3,97 (4H, m), 2,02-2,19 (2H, m), 1,66-1,97 (6H, m) , 1,14-1,30 (12H, m), NMR cho thấy một vài nhóm đỉnh do chất đồng phân không đối quang và đồng phân quay; LCMS (ESI) m / z 661,1 $(M + H)^+$.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch trong suốt etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (1,6826 g, 2,54 mmol) trong DCM (25,4 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (1,618 g, 3,82 mmol). Hỗn hợp màu trắng đục được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ (50 mL) ngậm nước bão hòa và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Các chiết xuất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 30% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (1,5825 g, 2,400 mmol, hiệu suất 94%) là chất rắn dính màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45-8,64 (2H, m), 7,51-7,78 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,09-4,30 (3H, m), 3,70 (2H, br. S .), 2,12-2,32 (2H, m), 1,79-2,00 (6H, m), 1,02-1,46 (12H, m), máy cô quay chân không; LCMS (ESI) m / z 659,0 $(M + H)^+$.

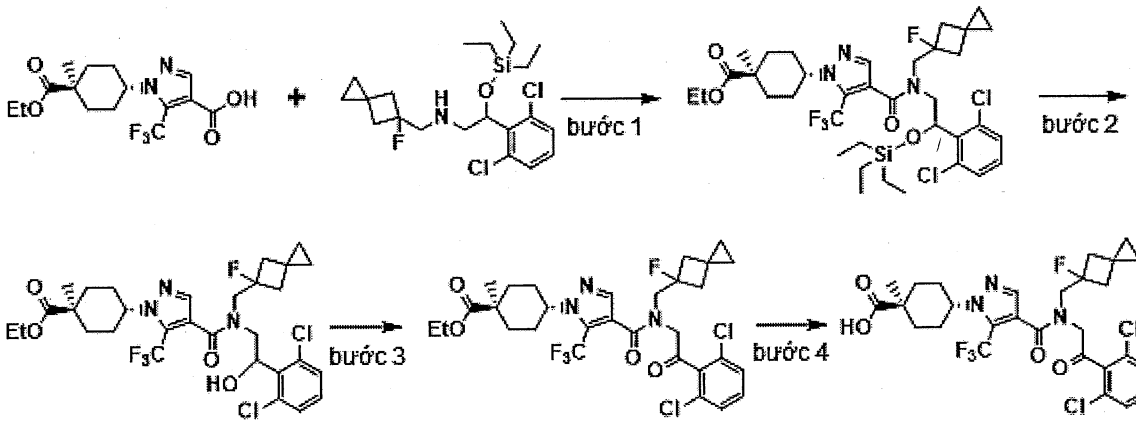
Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Dung dịch trong suốt của etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-

1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (1,5739 g, 2,387 mmol) trong THF (9,55 mL), EtOH (9,55 mL) và nước (4,77 mL) được thêm 2 M LiOH trong nước (11,93 mL, 23,87 mmol). Sau khi cho thêm dung dịch 2 M LiOH, hỗn hợp không đồng nhất màu trắng trở thành hỗn hợp đục màu vàng. Hỗn hợp đục màu vàng được khuấy và đun nóng ở 60 °C. Sau 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và EtOH. Dung dịch nước thu được được pha loãng với nước (30 mL). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh ở khoảng 3,0 bằng 1 N HCl và kết tủa được gom lại bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước và sấy đông khô trên máy làm đông khô qua đêm để mang lại ví dụ 692 (1,3955 g, 2,210 mmol, hiệu suất 93%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,27 (1H, br. S.), 8,58-8,83 (2H, m), 7,75-8,02 (1H, m), 4,68-5,43 (2H, m), 4,26 (1H, t, J=11,0 Hz), 3,46-3,90 (2H, m), 1,97-2,17 (2H, m), 1,69-1,92 (6H, m), 1,00-1,39 (9H, m), máy cô quay chân không; LCMS (ESI) m / z 631,0 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 713]

Axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,5-diflobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Axit 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-

pyrazol-4-cacboxylic (3,48g, 9,99 mmol) được hòa tan trong DCM (30 mL) và clorua thionyl (0,875 mL, 11,99 mmol) được cho thêm theo sau là 1 giọt DMF. Phản ứng được hồi lưu trong 2,5 giờ. Các dung môi đã loại bỏ trong chân không và phần dư được đặt trong máy đông lạnh qua đêm. Nguyên liệu đã được hóa cứng sau đó được sấy khô dưới chân không trong 1 giờ để mang lại (1s,4s)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat. 2-(2,6-diclophenyl)-N-((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (150 mg, 0,347 mmol) được hòa tan trong 2 mL DCM và (1s,4s)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (127 mg, 0,347 mmol) được hòa tan trong 2 mL DCM được cho thêm, theo sau là trietylamin (242 µl, 1,734 mmol). Dung dịch được khuấy trong 1 giờ và được cô đặc để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat thô (265 mg, 0,347 mmol, hiệu suất 100%).

Bước 2: (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch của (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (265 mg, 0,347 mmol) trong 2 mL THF đã được khuấy được cho thêm TBAF (695 µl, 0,695 mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl ngậm nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat thô (225 mg, 0,347 mmol, hiệu suất 100%). MS m/z = 648 $[M + H]^+$.

Bước 3: (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-

flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

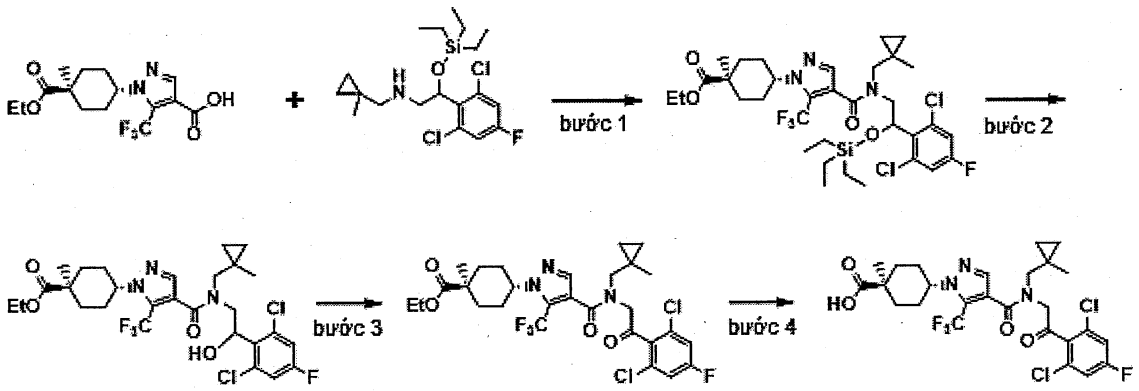
(1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (225 mg, 0,347 mmol) được hòa tan trong 10 mL DCM và được cho thêm periodan Dess-Martin (184 mg, 0,434 mmol). Dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch được làm mát bằng 5% $Na_2S_2O_3$, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (cột 40 g) sử dụng 0-100% EtOAc trong heptan để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (140 mg, 0,217 mmol, hiệu suất 62,4%). MS m/z =646 $[M+H]^+$.

Bước 4: axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

(1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (140 mg, 0,217 mmol) và lithi hydroxit (100 mg, 4,18 mmol) được hóa hợp trong 5 mL MeOH, 5 mL THF, và 2 mL nước. Dung dịch được đun nóng ở 50 °C trong 3 giờ. Dung dịch được làm cho có tính axit bằng 6 N HCl và được pha loãng bằng nước. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc, được sấy khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc để mang lại axit ((1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hexan-5-yl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (115mg, 0,186 mmol, hiệu suất 86%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, hỗn hợp đồng phân quay) δ 7,88 (s, 0.2H) 7,66 (s, 0.8H) 7,40-7,50 (m, 3H) 4,11 (m, 3H) 2,43-2,61 (m, 2H) 2,15 -2,32 (m, 3H) 1,81-2,05 (m, 7H) 1,17-1,43 (m, 5H) 0,42-0,70 (m, 4H) LC / MS (ESI +) m/z = 618 $(M + H)^+$.

[Ví dụ 716]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Býớc 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Hợp chất này ðýợc ðiều chế sử dụng quy trình týõng tự nhý quy trình ðã ðýợc mô tả trong ví dụ 1, býớc 1 mà không có tinh chế bằng sắc ký. LCMS (ESI) m/z 735.8 (M+H)+.

Býớc 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Hợp chất này ðýợc ðiều chế sử dụng quy trình týõng tự nhý quy trình ðã ðýợc mô tả trong ví dụ 1, býớc 1 mà không có tinh chế bằng sắc ký. LCMS (ESI) m/z 623.9 (M+H)+.

Býớc 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

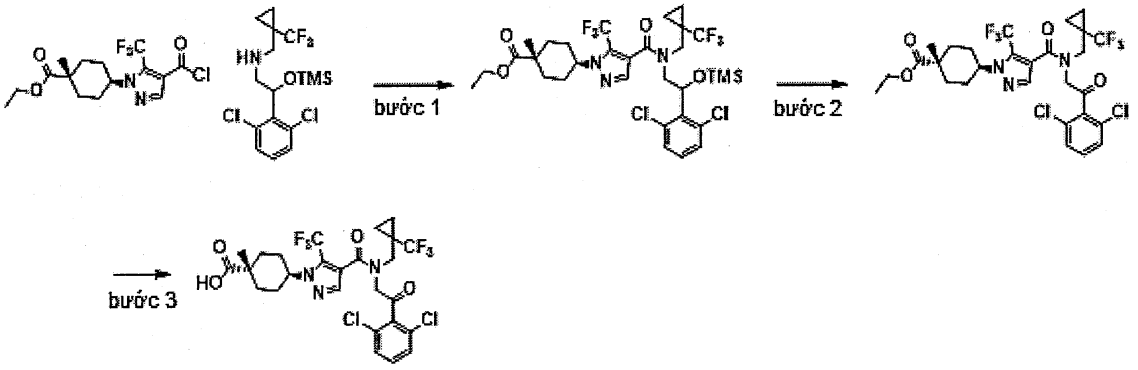
Hợp chất này ðýợc ðiều chế sử dụng quy trình týõng tự nhý quy trình ðã ðýợc mô tả trong ví dụ 1, býớc 3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ðồng phân quay biểu thị δ 7,65 và 7,58 (2xs, 1H), 7,16 và 7,15 (2xs, 1H), 7,09 và 7,08 (2xs,

1H), 4,98 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,15-2,31 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 6H), 1,39 và 1,37 (2xs, 3H), 1,30 (td, J=7,09, 2,32 Hz, 3H), 1,12 và 0,98 (2xs, 3H), 0,48-0,56 (m, 1H), 0,34-0,43 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z 619,8 $(M+H)^+$.

Býớc 4: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hợp chất này thu được là chất rắn màu trắng sử dụng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, bước 4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ðồng phân quay biểu thị δ 12,29 (s, 1H), 7,52-7,82 (m, 3H), 5,17 và 4,87 (2xs, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,18-4,32 (m, 1H), 3,52 và 3,38 (2xs, 1H), 3,32 và 3,22 (2xs, 1H), 2,00-2,16 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 6H), 1,24 và 1,08 (2xs, 3H), 1,05 và 0,91 (2xs, 3H), 0,44-0,57 (m, 1H), 0,23-0,38 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z 592,1 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 729]



Bước 1: (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat.

Dung dịch của 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etanamin (0,15 g, 0,375 mmol) trong DCM (3 mL) được cho thêm etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,137 g, 0,375

mmol) theo sau là trietylamin (0,104 mL, 0,749 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được nạp lên cột 25g (MPLC) và được rửa giải bằng Hex:EtOAc (0-50%) để thu được (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,177 g, 0,242 mmol, 65%) là dầu trong.

Bước 2 : (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch của (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trimetylsilyl)oxy)etyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,177 g, 0,242 mmol) trong 2-Me-THF (0,808 mL) được cho thêm tetra-n-butylammoni florua (0,291 mL, 0,291 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng NH_4Cl (1 mL) ngậm nước bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và nước (20 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat là chất rắn màu trắng ngà. Chất rắn này được hòa tan trong DCM (3 mL) và periodinan Dess-Martin (0,134 g, 0,315 mmol) được cho thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường xing quanh trong 16 giờ. $Na_2S_2O_3$ (5 mL) sau đó được thêm vào hỗn hợp này theo sau là $NaHCO_3$ (2 mL) bão hòa và DCM (20 mL) và được khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được đi qua pha tách và được cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng MPLC (cột 25 g) và rửa giải bằng Hex:EtOAc (10-40%) để thu được (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,13 g, 82%) là chất rắn màu trắng không định hình.

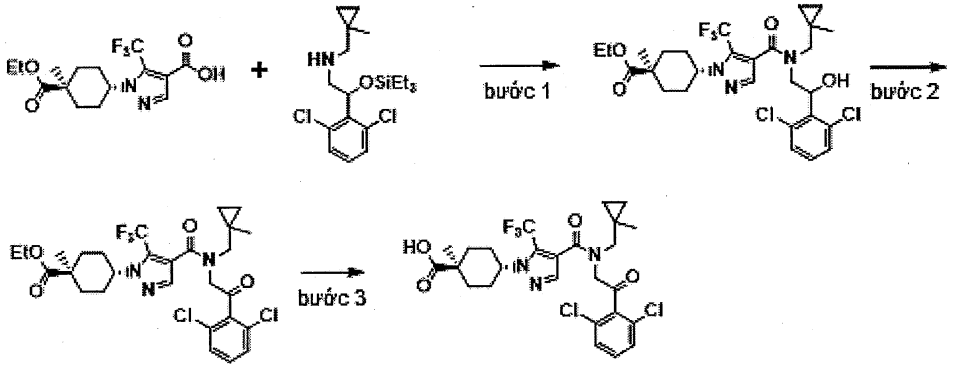
Bước 3: axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-

(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Dung dịch của (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,13 g, 0,198 mmol) trong 2Me-THF (0,660 mL), MeOH (0,660 mL) và nước (0,660 mL) được cho thêm lithi hydroxit (0,047 g, 1,980 mmol) và được khuấy ở 40 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng 2 N HCl đến pH 2 và được chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan được lọc và được cô đặc để thu được axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (0,1g, 75%) là chất rắn không định hình. 1H NMR δ (DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,22 (1H, brs); 9,79 (1H, 2xs); 7,69 và 7,67 (1H, 2xs); 7,55 và 7,54 (1H, 2xs); 7,46 và 7,44 (1H, 2xs); 5,19 (1H, m); 4,30-4,20 (2H, m); 3,78 (2H, m); 2,28-2,20 (2H, m); 2,18-1,98 (3H, m); 1,88-1,47 (8H, m); 1,24 và 1,23 (3H, 2xs) LCMS (ESI): 628,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 759]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch của axit 1-(trans-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (2,88 g, 8,27 mmol) trong DCM thionyl clorua (0,663 mL, 9,10 mmol) được cho thêm theo sau là 1 giọt DMF. Bình sau đó được trang bị bộ ngưng tụ hồi lưu và hỗn hợp sau đó được khuấy trong 4 giờ ở 40 °C và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần dư được sấy khô trong chân không để mang lại trans-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (2,87 g, hiệu suất 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch của 2-(2,6-diclophenyl)-N-((1-metylxyclopropyl)metyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (95 mg, 0,245 mmol) trong DCM (1,2 mL) được cho thêm DIPEA (85 µl, 0,489 mmol) và trans-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (90 mg, 0.245 mmol). Sau 45 phút, TBAF (1 M dung dịch trong THF) (905 µl, 0,905 mmol) được cho thêm. Sau 2 giờ, 1 M HCl ngậm nước được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, được sấy khô bằng Na_2SO_4 và được cô đặc để mang lại trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat thô (206 mg) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch của trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (206 mg, 0,341 mmol) trong DCM (3,5 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (217 mg, 0,511 mmol). Sau 40 phút 1 M $Na_2S_2O_3$ ngậm nước và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa được cho thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, các lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng

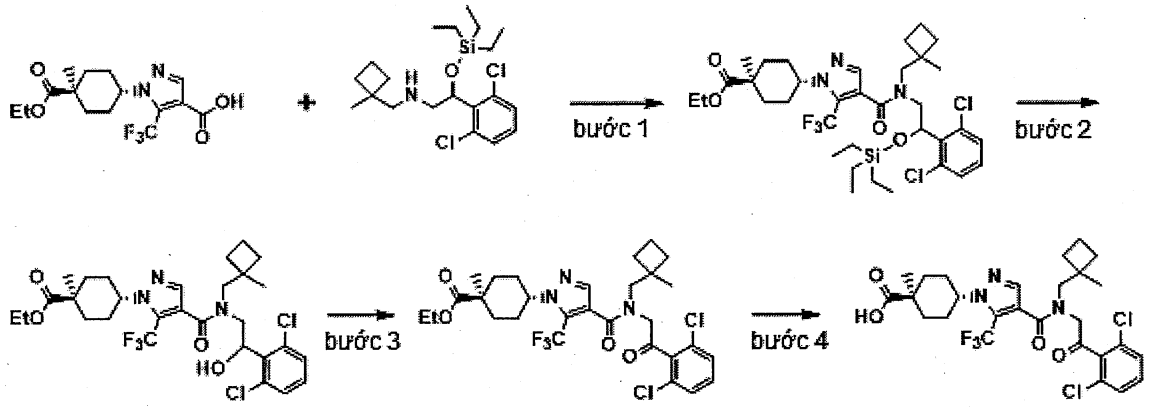
DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế được rửa giải bằng 30% EtOAc/hexan để mang lại trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (100 mg, 0,166 mmol, hiệu suất 48,7%).

Bước 3: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hỗn hợp của trans-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (100 mg, 0,166 mmol) trong MeOH (1,5 mL), THF (1,5 mL), và nước (1 mL) được cho thêm lithi hydroxit monohydrat (69 mg, 1,66 mmol). Hỗn hợp được đun nóng ở 50 °C trong 90 phút. Hầu hết MeOH và THF được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp được đưa đến pH 1 bằng 1 M HCl ngậm nước. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô trong chân không để mang lại axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (82 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) hỗn hợp của các đồng phân quay và các chất hỗn biến keto-enol δ 12,24 (br, s, 1H), 9,59 (s, 0,2H), 7,80 (s, 0,2H), 7,73 (s, 0,55H), 7,72 (s, 0,25H), 7,32-7,63 (m, 3H), 5,15 (s, 0,2H), 4,88 (br, s, 0,5H), 4,70 (br, s, 1,1H), 4,15-4,35 (m, 1H), 3,52 (s, 0,4H), 3,32 (s, 1,1H), 3,22 (s, 0,5H), 1,99-2,16 (m, 2H), 1,70-1,93 (m, 6H), 1,21-1,28 (m, 3H), 0,88-1,11 (m, 3H), 0,45-0,58 (m, 2H), 0,23-0,35 (m, 2H), LCMS (APCI): 574,3 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 760]

Axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Hợp chất này được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, bước 1 mà không cần tinh chế bằng sắc ký.

Bước 2: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Hợp chất này được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, bước 2 mà không cần tinh chế bằng sắc ký. LCMS (ESI) m/z 618.3 $(M+H)^+$.

Bước 3: etyl trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

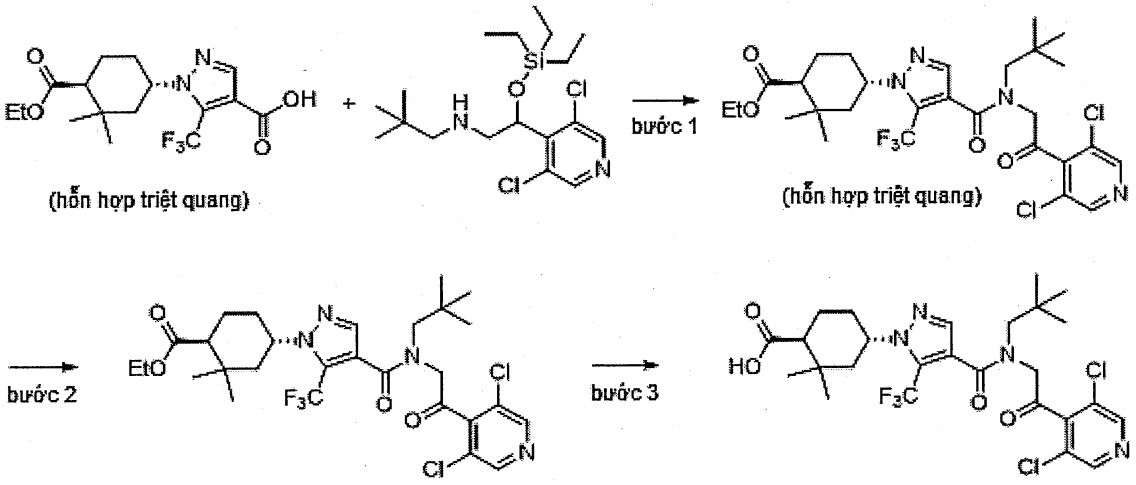
Hợp chất này được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, bước 3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 7,44-7,77 (m, 4H), 4,63 (2xs, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,09 (q, J=7,13 Hz, 2H), 3,48 (br, s,, 2H), 1,98-2,13 (m, 4H), 1,82-1,96 (m, 3H), 1,74-1,82 (m, 5H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,14-1,28 (m, 9H); LCMS (ESI) m/z 616,3 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hợp chất này thu được là chất rắn màu trắng sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, bước 4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị δ 12,18 (br, s,, 1H), 9,58 (d, J=1,10 Hz, 1H), 7,66 (s, 1 H), 7,27-7,48 (m, 3H), 5,05 (d, J=1,22 Hz, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 4H), 1,67-1,85 (m, 8H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z 588,3 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 785]

Axit (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic



Bước 1: Etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (hỗn hợp triệt quang).

Oxalyl clorua (64 µL, 0,72 mmol) và DMF (1 giọt) được cho thêm liên tục vào dung dịch đang khuấy của axit trans-1-(4-(etoxycacbonyl)-3,3-dimetylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,20 g, 0,55 mmol; hỗn hợp triệt quang) và DCM (5,5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng THF (4,5 mL), và sau đó dung dịch của N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (0,22 g, 0,55 mmol) và THF (1,0 mL) được cho thêm theo sau là DIPEA (0,29 mL, 1,7 mmol). Sau khi khuấy 30 phút, TBAF (1,7 mL của 1,0 M dung dịch với THF, 1,7 mmol) được

cho thêm. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tách phần giữa EtOAc và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, lớp hữu cơ được tách, nguyên liệu hữu cơ được rửa liên tục bằng $NaHCO_3$ (2×) ngậm nước bão hòa và nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc, và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng DCM (5,5 mL) và dung dịch thu được được xử lý bằng periodinan Dess-Martin (0,26 g, 0,60 mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, phần dư được tách phần giữa THF-EtOAc (1:1 vol/vol) và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa, các lớp được tách ra, nguyên liệu hữu cơ được rửa liên tục bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc, và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng DCM, silicagel (1,0 g) được cho thêm vào dung dịch, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần dư được sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải gradien; 9:1 đến 4:1 hexan-EtOAc) để mang lại etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (0,27 g, hiệu suất toàn phần 80%; hỗn hợp triệt quang) là chất rắn không màu.

Bước 2: Etyl (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat.

Etyl trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (0,22 g, từ bước 1; hỗn hợp triệt quang) được hòa tan sử dụng sắc ký lỏng điều chế hiệu năng cao (CHIRALPAK™ cột AD-H từ Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA (250 mm x 30 mm, cột 5 μm) rửa giải bằng hỗn hợp của heptan/EtOH (90:10 v/v) ở tốc độ chậm 50 mL/phút) để mang lại hai sản phẩm với lượng lớn hơn 97% lượng dư đối quang.

Đỉnh 1: Etyl (1R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (0,10 g) là chất rắn không màu. Đỉnh 2: Etyl

(1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (0,098 g) là chất rắn không màu.

Bước 3: axit (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic

NaOH (1,6 mL của 1,0 M dung dịch nước, 1,6 mmol) được cho thêm vào dung dịch đang khuấy của etyl (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylat (0,098 g, 0,16 mmol, từ bước 2), THF (1,6 mL), và EtOH (1,6 mL), và sau đó hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60 °C. Sau khi khuấy trong 40 giờ, hỗn hợp phản ứng được để mát xuống nhiệt độ phòng và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng nước (10 mL), axit clohydric được cô đặc (10 giọt) được cho thêm vào dung dịch, hỗn hợp không đồng nhất thu được được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước, được hòa tan bằng Et_2O, dung dịch được lọc, và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được hòa tan bằng DCM, dung dịch được lọc, và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại axit (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic (0,082 g, hiệu suất 88%) là chất rắn không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay chính/chất hỗn biến (proton axit cacboxylic không quan sát được) δ 8,50 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,61-4,35 (m, 3H), 3,70-3,16 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,16-1,86 (m, 5H), 1,81-1,57 (m, 1H), 1,17 (br, s,, 3H), 1,10 (br, s,, 3H), 1,01 (br, s,, 9H); LCMS (ESI): 591,0 $(M+H)^+$.

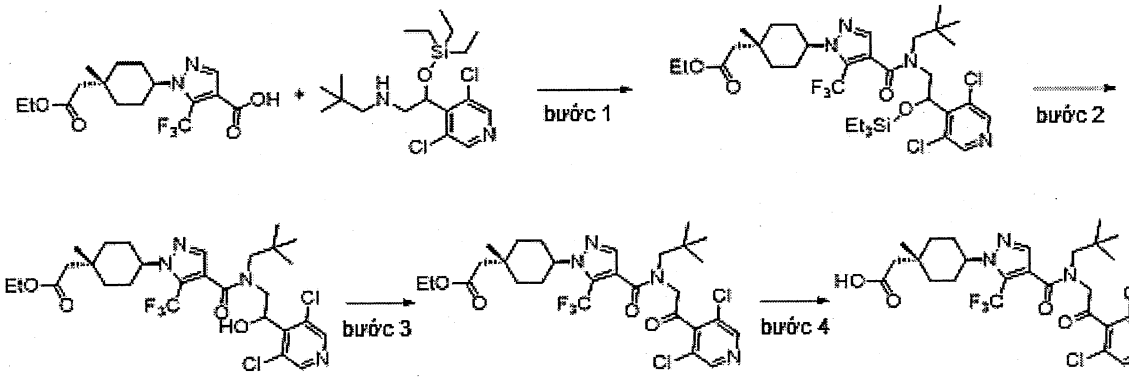
[Ví dụ 754]: được tạo từ etyl este triệt quang từ bước 1 của ví dụ 785.

[Ví dụ 784]: được tạo từ (1R,4R)-etyl este từ bước 2 của ví dụ 785.

[Ví dụ 807]: được tạo theo cách tương tự như ví dụ 754.

[Ví dụ 791]

Axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic



Bước 1 và 2: 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat

Bước 1 và 2 được thực hiện theo cách tương tự như ví dụ 1 để mang lại etyl 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat.

Bước 3: etyl 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat

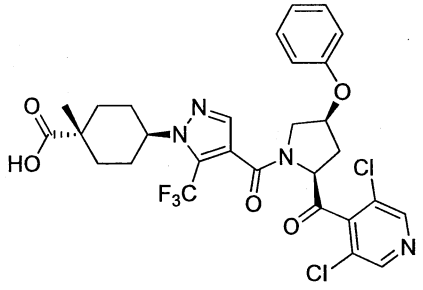
Dung dịch của etyl 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat (134,7 mg, 0,217 mmol) trong DCM (2 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (129 mg, 0,303 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ (5 mL ngậm nước bão hòa) và $Na_2S_2O_3$ (5 mL, ngậm nước bão hòa), sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2 (2×15 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước (10 mL), nước muối (10 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế

bằng sắc ký cột (24 g Gold, 0% -50% EtOAc/Hexan) để mang lại chất rắn màu trắng tinh khiết là etyl 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat (85.5 mg, 0.138 mmol, hiệu suất 63,7%). LCMS = 618 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic

Dung dịch của etyl 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetat (85,5 mg, 0,138 mmol) trong THF (2 mL)/EtOH (0,500 mL) được cho thêm LiOH, 1 M ngậm nước (0,552 mL, 0,552 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở môi trường xung quanh qua đêm. Dung môi được loại bỏ một phần. Dung dịch ngậm nước được axit hóa đến pH 2. Chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng nước và được để khô ở nơi thoáng khí để mang lại chất rắn màu trắng là axit 2-((1r,4r)-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic (82 mg, 0,139 mmol, hiệu suất 100%) là hỗn hợp của các chất hỗn biến. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90-1,01 (m, 9H) 1,05-1,14 (m, 3H) 1,46-1,59 (m, 2H) 1,61-1,83 (m, 4H) 2,00-2,21 (m, 2H) 3,49 (s, 2H) 4,05-4,23 (m, 1H) 5,34 (s, 1H) 7,75 (s, 1H) 8,62 (s, 2H) 9,88 (s, 1H), LCMS = 590,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 795]



Axit trans-4-(4-(((2S,4S)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

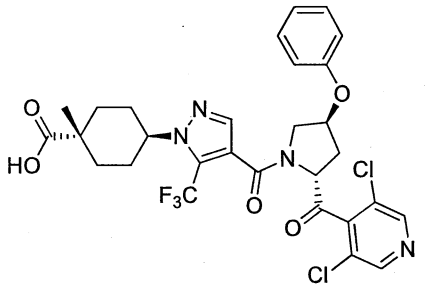
Hợp chất tiêu đề được điều chế theo ví dụ 822 sử dụng axit (2S,4S)-Boc-4-phenoxy-pyrrolidin-2-cacboxylic (Chem Impex Int'l, Wood Dale, IL, 2,07 g, 6,74 mmol). Hỗn hợp của các chất biến dị được tách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế dưới các điều kiện sau.

Bước 1: Sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế: OX-H (5 um, 21 mm x 25 cm), chất cải biến hữu cơ: 15% MeOH. F=70 mL/phút, T=40 °C, BPR=100 bar, 220 nm. P=151 bar. Tất cả mẫu (605 mg) đượ hòa tan trong MeOH (10 mL) ~60 mg/mL, 0,5 mL inj.

Bước 2: Sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế: Đỉnh tái xử lý 2. OX-H (5 um, 21 mm x 25 cm), chất cải biến hữu cơ: 25% MeOH. F=70 mL/phút, T=40 °C, BPR=100 bar, 220 nm. P=165 bar. Tất cả mẫu được hòa tan trong MeOH (10 mL), ~60 mg/mL), 1,0 mL inj.

Bước 3: Sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế: Thu thập đỉnh tái chế 1. OX-H (5 um, 21 mm x 25 cm), chất cải biến hữu cơ: 25% MeOH. F=70 mL/phút, T=40 °C, BPR=100 bar, 220 nm. P=165 bar. Tất cả mẫu được hòa tan trong MeOH (10 mL), 1,0 mL inj. MS (ESI) 639,0, 641,0 $[M + H]^+$. Lưu ý: chất biến dị này là đỉnh rửa giải thứ hai dưới điều kiện tách được mô tả ở trên.

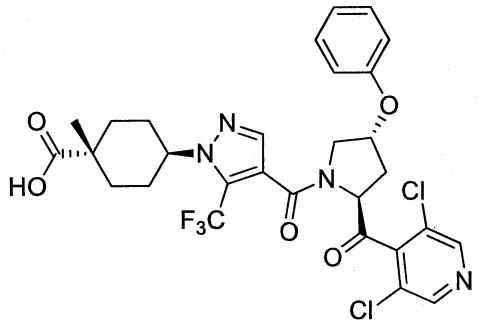
[Ví dụ 796]



Axit trans-4-(4-(((2R,4S)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất tiêu đề được tách (107 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 11%) là chất rắn không định hình màu vàng nhạt theo sau là việc tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế hỗn hợp của các chất biến dị (ở vị trí C2 của pyrrolidin) từ ví dụ 712. MS (ESI) 639,0, 641,0 $[M + H]^+$. Lưu ý: chất biến dị này là cột rửa giải thứ ba dưới các điều kiện tách được mô tả ở trên cho ví dụ 795.

[Ví dụ 797]

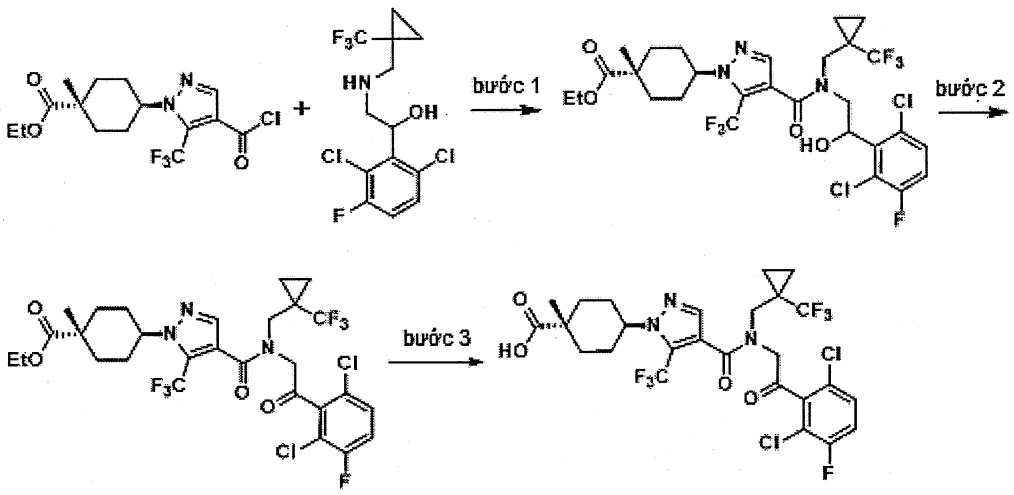


Axit trans-4-(4-(((2S,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất tiêu đề được tách (6,7 mg, 10,48 µmol, hiệu suất 0,7%) là chất rắn không định hình màu vàng nhạt theo sau là việc tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế hỗn hợp của các chất biến dị (ở vị trí C2 của pyrrolidin) từ ví dụ 795. MS (ESI) 639,0, 641,0 $[M + H]^+$. Lưu ý: chất biến dị này là đỉnh rửa giải thứ nhất dưới các điều kiện tách được mô tả ở trên cho ví dụ 795.

[Ví dụ 798]

Axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch của 1-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-(((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)amin)etanol (116 mg, 0,335 mmol) và (1r,4r)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (147 mg, 0,402 mmol) trong DCM (2,3 mL) được cho thêm DIPEA (117 µl, 0,670 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 10% đến 70% EtOAc/heptan), để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (150 mg, 0,222 mmol, hiệu suất 66,2%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 675.9 $(M+H)^+$.

Bước 2: (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

Hỗn hợp của (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-

pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (150 mg, 0,222 mmol), TEMPO (3,46 mg, 0,022 mmol), DCM (2,2 mL) và 1 M $NaHCO_3$ ngậm nước (554 µl, 0,554 mmol) được khuấy ở 0 °C. Sau đó hypoclorit, 5,65-6% (1,5 mL, 1,1 mmol) được cho thêm từ từ. Sau 1 giờ, phản ứng được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ ngậm nước bão hòa ở 0 °C và được chiết bằng DCM (10 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại phần dư không màu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 0% đến 40% EtOAc/heptan) để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (113 mg, 0,168 mmol, hiệu suất 76%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,12-4,20 (m, 3H), 3,86 và 3,75 (2H, 2xs,), 2,12-2,29 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 6H), 1,34-1,39 (m, 3H), 1,25-1,31 (m, 3H), 1,07 (d, J=6,4 Hz, 4H); LCMS: 674,1$[M+H]^+$.

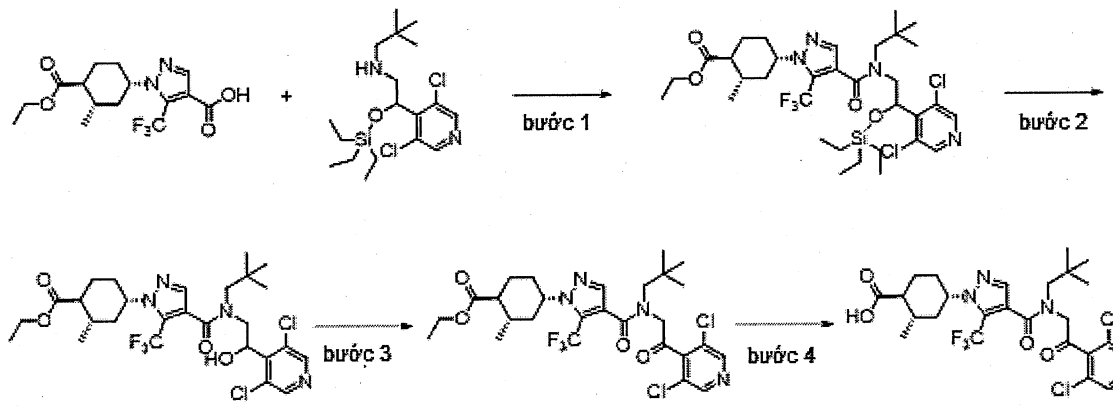
Bước 3: axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hỗn hợp của (1r,4r)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (113 mg, 0,168 mmol) trong MeOH (0,4 mL) và THF (0,4 mL) (tỷ lệ 1:1) được cho thêm 2 N NaOH ngậm nước (0,42 µl, 0,838 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50 °C trong 2 h. Nó được cô đặc, được làm lạnh đến 0 °C và được axit hóa bằng 1 N dung dịch HCl ngậm nước. Chất rắn màu trắng được gom lại, được rửa bằng nước và được sấy khô dưới áp suất giảm để mang lại axit (1r,4r)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (86 mg, 0,133 mmol, hiệu suất 79%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (br, s,, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=6,5 Hz, 2H), 4,88 và 4,71 (2H, 2xs), 4,27 (m, 1H), 3,77 và 3,67 (2H, 2xm), 1,98-2,16 (m, 2H), 1,69-1,90 (m, 6H), 1,20-1,27 (m, 3H), 1,01 (br, s,, 4H);

LCMS: 645,9 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 813]

Axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1 và Bước 2: (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat cùng với (1R,2R,4R)-isomer của nó

Dung dịch màu vàng nhạt trong của axit 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic cùng với (1R,3R,4R)-isomer của nó (0,3128 g, 0,898 mmol) trong DCM (8,98 mL) được cho thêm oxalyl clorua (0,095 mL, 1,123 mmol) theo sau là DMF (1 giọt) và hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong chân không để mang lại (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat với (1R,2R,4R)-isomer của nó là chất rắn dạng xi rô màu nâu. Phần dư được cho thêm dung dịch của N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (0,352 g, 0,898 mmol) trong THF (8,98 mL) theo sau là DIPEA (0,626 mL, 3,59 mmol). Hỗn hợp không đồng nhất màu nâu được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, LC-MS (ESI) cho thấy chất trung gian (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-

2-metylxyclohexancacboxylat cùng với (1R,2R,4R)-isomer của nó được tạo thành: LCMS (ESI) m/z 721,1 $(M+H)^+$.

Hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (3,59 mL, 3,59 mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 100 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu cam. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan để mang lại (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat với (1R,2R,4R)-isomer của nó (0,4742 g, 0,781 mmol, hiệu suất 87%) là chất rắn dạng xi rô màu trắng ngà: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44-8,63 (2H, m), 7,57-7,71 (1H, m), 6,01 (1H, d, J=4,4 Hz), 5,28 (1H, dt, J=9,0, 4,5 Hz), 4,32 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,85 (1H, dd, J=14,6, 9,2 Hz), 3,53 (2H, d, J=13,0 Hz), 3,32-3,41 (1H, m), 1,49-2,16 (8H, m), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,63-0,98 (12H, m), (một vài đỉnh do đồng phân không đối quang và đồng phân quay); LCMS (ESI) m/z 607,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch màu vàng nhạt trong của (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat với (1R,2R,4R)-isomer của nó (0,4702 g, 0,774 mmol) trong DCM (12,90 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (0,492 g, 1,161 mmol). Hỗn hợp đục màu trắng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $NaHCO_3$ (30 mL) ngậm nước bão hòa và $Na_2S_2O_3$ (30 mL) ngậm nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên

Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô không màu. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan để mang lại (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat với (1R,2R,4R)-isomer của nó (0,437 g, 0,722 mmol, hiệu suất 93%) : ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46-8,61 (2H, m), 7,51-7,74 (1H, m), 4,49-4,92 (2H, m), 4,25-4,39 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,29-3,61 (2H, m), 1,63-2,18 (8H, m), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,81-1,06 (12H, m), đồng phân quay biểu thị; LCMS (ESI) m/z 605,0 $(M+H)^+$.

Hỗn hợp triệt quang được tách bằng SFC để thành hai phần:

Hóa học lập thể của từng phần được ấn định một cách tùy ý.

Đỉnh đầu tiên trên cột SFC IA: (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1588 g, 0,262 mmol, hiệu suất 33,9%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68-8,87 (2H, m), 7,71-7,89 (1H, m), 4,65-4,92 (2H, m), 4,33 (1H, br. s.), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 1,49-2,17 (8H, m), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,73-1,00 (12H, m); LCMS (ESI) m/z 605,0 $(M+H)^+$.

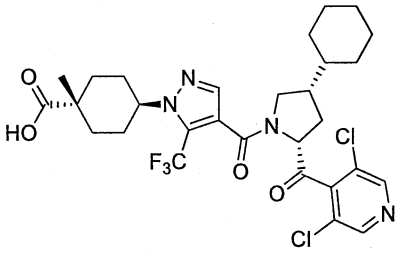
Đỉnh thứ hai trên cột SFC IA: (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1526 g, 0,252 mmol, hiệu suất 32,6%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70-8,87 (2H, m), 7,72-7,89 (1H, m), 4,64-4,93 (2H, m), 4,34 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,27 (2H, br, s,), 1,50-2,18 (8H, m), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 0,72-1,01 (12H, m); LCMS (ESI) m/z 605,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic.

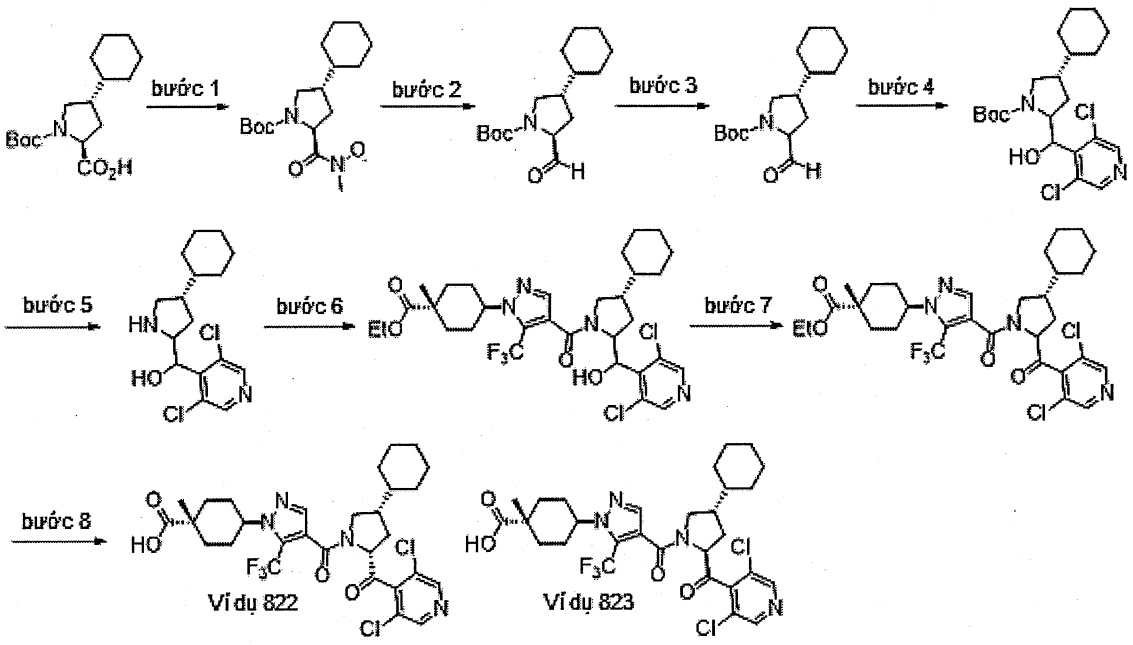
Hỗn hợp của hỗn hợp triệt quang (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1245 g, 0,206 mmol) trong THF (1,645 mL), EtOH (1,645 mL), và nước (0,822 mL) được cho thêm 2 M LiOH trong nước (1,028 mL, 2,056 mmol). Hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy và được đun nóng ở 60 °C. Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và EtOH. Dung dịch nước thu được được pha loãng trong nước (10 mL). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến ~3,0 bằng 2 N HCl và chất kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc chân không và sấy đông khô trên máy làm đông khô qua đêm để mang lại ví dụ 813 (0,0939 g, 0,163 mmol, hiệu suất 79%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (1H, br, s,), 8,57-9,91 (2H, m), 7,72-7,88 (1H, m), 4,65-5,39 (2H, m), 4,32 (1H, d, J=4,5 Hz), 3,22-3,53 (2H, m), 1,46-2,10 (8H, m), 0,72-1,03 (12H, m), đồng phân quay biểu thị; LC-MS (ESI) m/z 577,1 $(M+H)^+$.

Hóa học lập thể được ấn định một cách tùy ý là (1S,2S,4S).

[Ví dụ 822]



Axit trans-4-(4-(((2R,4S)-4-xyclohexyl-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1: axit (2S,4S)-Boc-4-xyclohexyl-pyrrolidin-2-cacboxylic (Chem Impex Int'l, Wood Dale, IL, 997 mg, 3,35 mmol) được xử lý bằng DCM (25 mL) theo sau là 1,1'-cacbonyldiimidazol (598 mg, 3,69 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng N,O-dimetyl hydroxylamin hydroclorua (360 mg, 3,69 mmol) và được khuấy qua cuối tuần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-(metoxy(metyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,14 g, 3,35 mmol, hiệu suất 99%) thô là dầu nhớt không màu, trong. MS (ESI) 363,2 $[M + Na]^+$. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-(metoxy(metyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,14 g, 3,35 mmol) được xử lý bằng THF (20 mL), được làm lạnh xuống 0 °C trong bể đá lạnh và sau đó được xử lý bằng lithi nhôm hydrua (1,0M dung dịch trong THF, 3,35 mL, 3,35 mmol) được thêm nhỏ giọt trong 3 phút. Dung dịch sau đó được khuấy ở 0 °C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch natri kali tartrat, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, sau đó được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL), được rửa bằng nước muối và được sấy khô trên $MgSO_4$,

được lọc và được cô đặc để mang lại (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-formylpyrrolidin-1-cacboxylat thô là dầu nhớt trong. MS (ESI) 304,1 $[M + Na]^+$. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (943 mg, 3,35 mmol) được xử lý bằng THF (20 mL) và DBU (1,0 mL, 6,70 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô trên máy cô quay chân không, được xử lý bằng DCM và dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết, rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại hỗn hợp thô (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-formylpyrrolidin-1-cacboxylat và (2R,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (470 mg, 1,67 mmol, hiệu suất 99%) là dầu nhớt không màu, trong. MS (ESI) 304.1 $[M + Na]^+$.

Bước 4: Lithi diisopropylamit (2,0 M dung dịch trong heptan/THF/ etylbenzen, 3,51 mL, 7,02 mmol) được cho thêm 3,5-diclopyridin (820 mg, 5,54 mmol) được hòa tan trong THF (15 mL) được làm lạnh ở -78 °C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-formylpyrrolidin-1-cacboxylat (1,04 g, 3,70 mmol) và biến dị của nó ở vị trí C2 của pyrrolidin trong THF (11 mL) được cho thêm và dung dịch được đưa ra khỏi bình làm lạnh và được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được làm mát bằng nhôm clorua bão hòa, lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30 mL) và được sấy khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reverlis 40 g, sử dụng gradien 0-80% EtOAc trong heptan) mang lại (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-((S)-(3,5-diclopyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,20 g, 2,79 mmol, hiệu suất 76%) là hỗn hợp của chất biến dị. MS (ESI) 451,1,453,1 $[M + Na]^+$.

Bước 5: (2S,4S)-tert-butyl 4-xyclohexyl-2-((S)-(3,5-diclopyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,20 g, 2,79 mmol) và chất biến dị của nó ở vị trí C2 của pyrrolidin được đun nóng với DCM (10 mL) và TFA (7

mL, 91 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trên máy cô quay chân không và phần dư thô được tinh chế trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reveleris 40 g, dùng gradien 0-20% 2M NH_3/MeOH trong DCM) mang lại (S)-((2S,4S)-4-xyclohexylpyrrolidin-2-yl)(3,5-diclopyridin-4-yl)metanol 2,2,2-trifloaxetat (755 mg, 1,705 mmol, hiệu suất 61%) cùng với biến dị của nó ở C2 của pyrrolidin là bọt màu nâu vàng nhạt trong. MS (ESI) 329,0, 331,1 $[M + H]^+$.

Bước 6: Oxalyl clorua (0,22 mL, 2,55 mmol) được cho thêm vào dung dịch axit 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (593 mg, 1,70 mmol) trong DCM (10,0 mL), theo sau là 2 giọt DMF trong khi làm lạnh trong bể đá lạnh. Dung dịch sau đó được đưa ra khỏi bể đá lạnh và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô trên máy cô quay chân không và phần dư thô được xử lý bằng DCM (10,0 mL) và được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch khuấy sau đó được xử lý bằng (S)-((2S,4S)-4-xyclohexylpyrrolidin-2-yl)(3,5-diclopyridin-4-yl)metanol 2,2,2-trifloaxetat (755 mg, 1,70 mmol) và DIPEA (0,89 mL, 5,11 mmol) trong DCM (10 mL) và được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và phần dư thô được tinh chế trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reveleris 40 g, sử dụng gradien 0-100% EtOAc trong heptan) mang lại (1S,4r)-etyl 4-(4-((2S,4S)-4-xyclohexyl-2-((S)-(3,5-diclopyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)pyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (640 mg, 0,970 mmol, hiệu suất 57%) cùng với biến dị của nó ở C2 của pyrrolidin là bọt màu nâu vàng nhạt. MS (ESI) 659,2, 661,1 $[M + H]^+$.

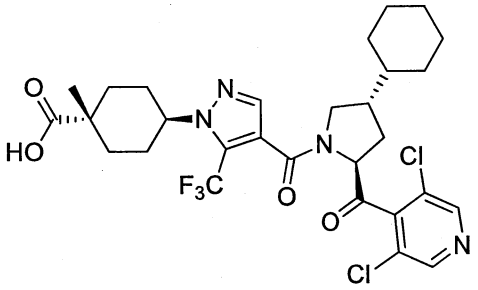
Bước 7: Periodinan Dess-Martin (823 mg, 1,94 mmol) và (1R,4r)-etyl 4-(4-((2R,4S)-4-xyclohexyl-2-((R)-(3,5-diclopyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)pyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (640 mg, 0,97 mmol) là hỗn hợp với chất biến dị của nó ở vị trí C2 của pyrrolidin được xử lý bằng DCM (10 mL) và được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được xử lý bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và natri metabisulfit dạng rắn. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết bằng DCM (2 x 75 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc để mang lại sản phẩm thô là bọt màu cam nhạt. Phần dư này được tinh chế trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reverlis 25 g, sử dụng gradien 0-70% EtOAc trong heptan) mang lại (1R,4r)-etyl 4-(4-((2R,4S)-4-xyclohexyl-2-(3,5-dicloisonicotinoyl)pyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (605 mg, 95%) cùng với chất biến dị của nó ở vị trí C2 của pyrrolidine là bọt màu vàng nhạt. MS (ESI) 657,0, 659,0 $[M + H]^+$.

Bước 8: (1S,4r)-etyl 4-(4-((2S,4S)-4-xyclohexyl-2-(3,5-dicloisonicotinoyl)pyrrolidin-1-cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (454 mg, 0,69 mmol) và chất biến dị của nó ở C2 của pyrrolidin trong THF (3,5 mL) và MeOH (3,5 mL) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (1,0 M dung dịch, 3,5 mL, 3,45 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm (16 giờ), lớp hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và dung dịch nước thu được được axit hóa bằng 1 N HCl dẫn đến việc tạo chất kết tủa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 40 mL). Chiết xuất được hóa hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và được cô đặc. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký trên ISCO Combiflash™ RF (cột Thomson SingleStep 25 g, sử dụng gradien 0-100% [10% MeOH trong DCM] trong DCM) mang lại hỗn hợp của hai sản phẩm epime ở C2 của pyrrolidin. Nguyên liệu này được tách trên sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) sử dụng các điều kiện sau đây: cột OX (SN=2121, 5 um, 21 mm x 25 cm, 50/50/50 p=172), chất cải biến hữu cơ: 25% MeOH với 20 mM NH_3. F=70 mL/phút, T=40 °C, BPR=100 bar, 220 nm. P=165 bar, tất cả mẫu (416 mg) được hòa tan trong 8 mL MeOH, ~ 52 mg/mL), 1,0 mL inj. mang lại axit trans-4-(4-(((2R,4S)-4-xyclohexyl-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic (55,3 mg, 0,088 mmol, hiệu suất 13%) là chất rắn

vô định hình màu vàng nhạt. MS (ESI) 629,1, 631,1 $[M + H]^+$. Lưu ý: Epime này là đỉnh rửa giải đầu tiên dưới các điều kiện tách như được mô tả ở trên.

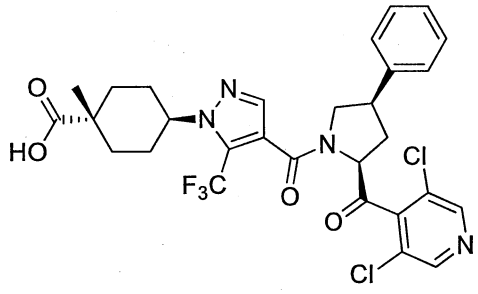
[Ví dụ 823]



Axit trans-4-(4-(((2S,4S)-4-xyclohexyl-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất nêu trên được tách riêng (291 mg, 0,46 mmol, hiệu suất 67%) là chất rắn vô định hình màu vàng nhạt theo sau là việc tách hỗn hợp của các chất biến dị bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn SFC (ở vị trí C2 của pyrrolidin) từ Ví dụ 739. MS (ESI) 629,1, 631,1 $[M + H]^+$. Lưu ý: epime này là đỉnh rửa giải thứ hai dưới điều kiện tách được mô tả ở trên.

[Ví dụ 827]

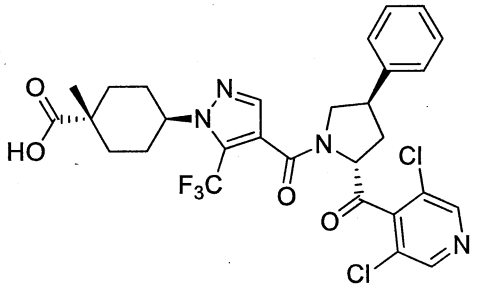


Axit trans-4-(4-(((2S,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenyl-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Hợp chất nêu trên được điều chế theo ví dụ 822 sử dụng (2S,4R)-1-(tert-butoxycacbonyl)-4-phenylpyrrolidin-2-cacboxylic (Frontier Scientific, Newark, DE, 1,00 g, 3,43 mmol) và được tách ra (63,7 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 18%) là chất rắn vô định hình màu trắng. Hỗn hợp của các epime được tách sử dụng

SFC dưới các điều kiện sau. Cột: CHIRALPAK™ AZ-H (đã đảo) (250 x 21 mm, 5 µm), Pha động: 82:18 (A:B), A: CO_2 lỏng, B: EtOH. Lưu lượng: 70 mL/phút. Cột/nhiệt độ lò: 40 °C, 186 - 193 bar áp đầu vào. SN: 403121. MS (ESI) 623,0, 625,0 $[M + H]^+$. Lưu ý: epime này là đỉnh rửa giải thứ hai dưới các điều kiện tách được mô tả ở trên.

[Ví dụ 828]

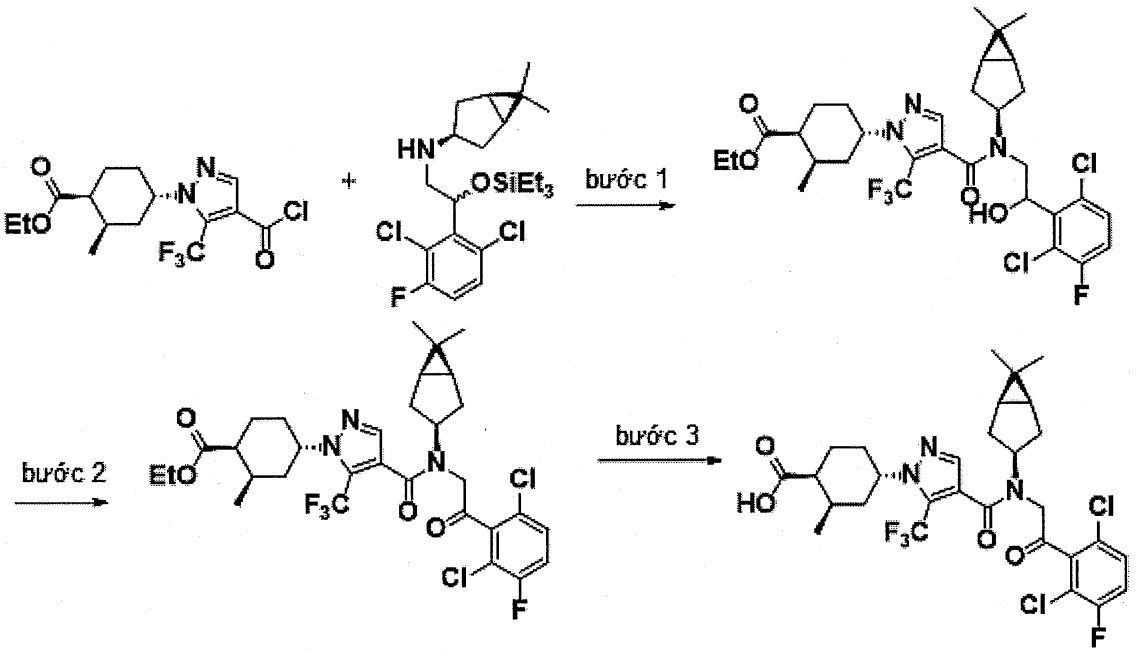


Axit trans-4-(4-(((2R,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenyl-1-pyrrolidinyl) cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất trên được tách ra (135 mg, 0,217 mmol, hiệu suất 39%) là bọt màu trắng theo sau là việc tách bằng SFC hỗn hợp của các epime (ở vị trí C2 của pyrrolidin) từ ví dụ 827. MS (ESI) 623,0, 625,0 $[M + H]^+$. Lưu ý: epime này là đỉnh rửa giải thứ ba dưới các điều kiện tách như được mô tả cho ví dụ 827.

[Ví dụ 845]

Axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic.



Bước 1: (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat.

Dung dịch của (1R,3r,5S)-N-(2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-amin (97 mg, 0,217 mmol) và (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (96 mg, 0,261 mmol) trong DCM (0,8 mL) được cho thêm DIPEA (76 µl, 0,434 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng dung dịch $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng DCM (3x10 mL). Lớp hữu cơ được hóa hợp, được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, và được cô đặc để mang lại sản phẩm là phần dư màu vàng. Phần dư được hòa tan bằng THF (0,75 mL), sau đó cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (434 µl, 0,434 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Nó được làm mát bằng $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được hóa hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc dưới áp suất giảm để mang lại dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 0% đến 40% EtOAc/heptan) để mang lại (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-

(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (96 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 66,7%) là chất rắn màu trắng. LCMS: 662,$[M+H]^+$

Bước 2: (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat

(1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (96 mg, 0,145 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL) và periodan Dess-Martin (77 mg, 0,181 mmol) được cho thêm. Nó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát bằng 5% $Na_2S_2O_3$, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, dung môi rửa giải: 0-40% EtOAc / heptan) to mang lại (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (90 mg, 0,136 mmol, hiệu suất 94%) là dầu nhớt màu trắng. LCMS 660,0 $[M+H]^+$.

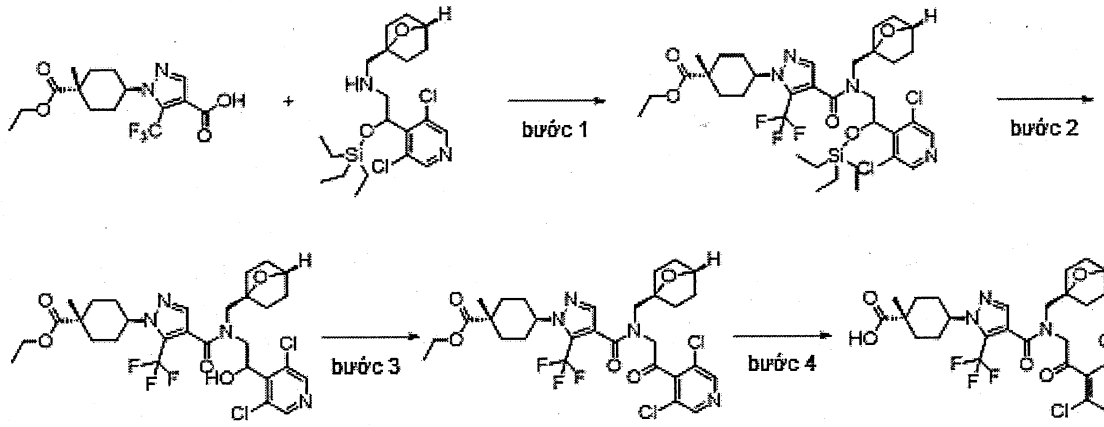
Bước 3: axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic.

Hỗn hợp của (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (90 mg, 0,136 mmol) trong MeOH (0,34 mL) và THF (0,34 mL) (tỷ lệ 1:1) được cho thêm 2 N NaOH (0,34mL, 0,68 mmol) ngậm nước. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50 °C trong 3 giờ. Nó được cô đặc, được làm lạnh đến 0 °C và được axit hóa bằng 1 N HCl ngậm nước. Chất rắn màu trắng được gom lại, được rửa bằng nước và được sấy khô dưới áp suất giảm để mang lại axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-

metylxyclohexancacboxylic (58 mg, 0,092 mmol, hiệu suất 67,3%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (br. s., 1H), 7,87-7,56 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 1H), 4,96-5,10 (m, 1H), 4,53-4,77 (m, 1H), 4,11-4,52 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 1,66-2,24 (m, 10H), 1,35-1,59 (m, 2H), 1,19-1,29 (m, 1H), 0,82-1,14 (m, 15H); LCMS: 632,2 $[M+H]^+$.

[Ví dụ 853]

Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[221]hept-1-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1 và Bước 2: etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat.

Dung dịch trong suốt của axit 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (0,121 g, 0,348 mmol) trong DCM (3,48 mL) được cho thêm oxalyl clorua (0,037 mL, 0,435 mmol) theo sau là DMF (1 giọt) và hỗn hợp phản ứng trong suốt được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 5 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong chân không để mang lại (1r,4r)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat là xi rô màu vàng nhạt. Phần dư được cho thêm dung dịch N-((1s,4s)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)-2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etanamin (0,150 g, 0,348 mmol) trong THF (3,48 mL) theo sau là DIPEA (0,242 mL, 1,391 mmol). Hỗn hợp không đồng nhất màu

vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 13 giờ, LCMS cho thấy sản phẩm trung gian etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat được tạo thành: LCMS (ESI) m/z 761,2 $(M+H)^+$. Hỗn hợp phản ứng được cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (1,391 mL, 1,391 mmol). Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa (1 x 100 mL) và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,1083 g, 0,167 mmol, hiệu suất 48,1%) là chất rắn dạng xi rô không màu:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43-8,59 (2H, m), 7,49-7,84 (1H, m), 5,95-6,04 (1H, m), 5,32-5,63 (1H, m), 3,51-4,54 (8H, m), 1,11-2,22 (22H, m), (chất đồng phân không đối quang và đồng phân quay biểu thị); LCMS (ESI) m/z 647,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat

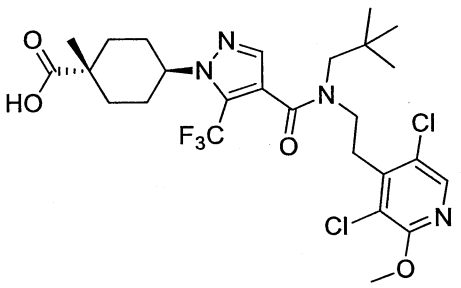
Dung dịch trong suốt etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,1015 g, 0,157 mmol) trong DCM (2,61 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (0,100 g, 0,235 mmol). Hỗn hợp vẩn đục được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa (30 mL) và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (30 mL). Hỗn hợp

phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được hấp thụ lên phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong heptan để mang lại etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoethyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0841 g, 0,130 mmol, hiệu suất 83%) là xi rô không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43-8,60 (2H, m), 7,51-7,68 (1H, m), 3,71-5,12 (8H, m), 1,21-2,36 (22H, m), đồng phân quay biểu thị; LC-MS (ESI) m/z 645,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[221]hept-1-ylmetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Dung dịch trong suốt etyl trans-4-(4-(((1s,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylat (0,0786 g, 0,122 mmol) trong THF (0,974 mL), EtOH (0,974 mL), và nước (0,487 mL) được cho thêm 2 M LiOH trong nước (0,609 mL, 1,218 mmol). Hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy và được đun nóng ở 60 °C. Sau 10 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và EtOH. Dung dịch nước thu được được pha loãng bằng nước (10 mL). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến ~3,0 bằng 2 N HCl và chất kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, và được sấy đông khô trên máy làm đông khô qua đêm để mang lại ví dụ 853 là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (1H, br, s,), 8,57-8,84 (2H, m), 7,69-7,86 (1H, m), 4,77-5,00 (2H, m), 4,40-4,53 (1H, m), 4,25 (1H, t, J=11,3 Hz), 3,64-4,06 (2H, m), 1,10-2,20 (19H, m), rotamers present; LCMS (ESI) m/z 617,0 $(M+H)^+$.

[Ví dụ 872]

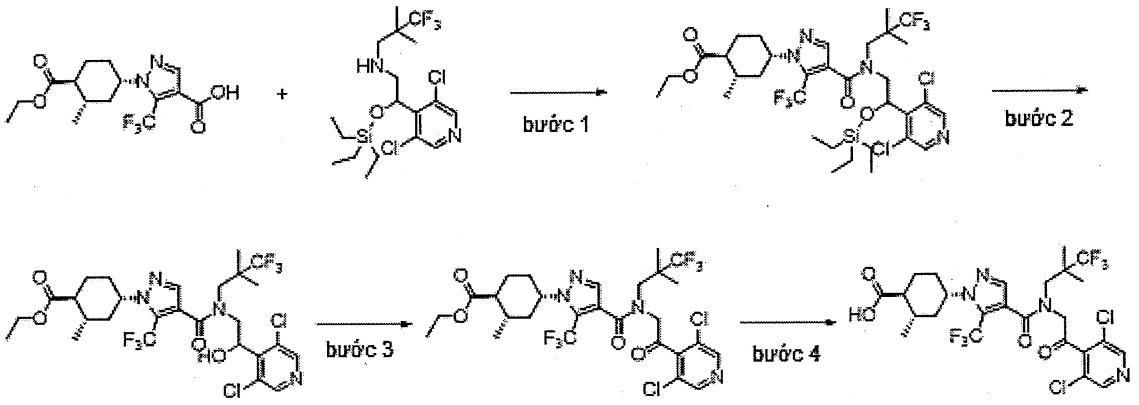


Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metoxy-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất nêu trên được điều chế từ axit N-(2-(3,5-diclo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin và 1-((1r,4r)-4-(etoxycacbonyl)-4-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic bằng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 545. MS (ESI) 593,2, 595,1 $[M + H]^+$.

[Ví dụ 879]

Aixt (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic



Bước 1 và Bước 2: (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1)

Hỗn hợp vẩn đục ít của axit1-((1R,3R,4R)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic phức hợp với axit 1-((1S,3S,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (1:1) (0,300 g, 0,431 mmol) trong DCM (17,23 mL) được cho thêm oxalyl clorua (0,091 mL, 1,077 mmol) theo sau là DMF (1 giọt) và hỗn hợp phản ứng vẩn đục ít màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được cô đặc trong chân không để mang lại (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-(clocacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) là xi rô màu vàng nhạt.

Xi rô màu vàng được cho thêm dung dịch N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropan-1-amin (0,384 g, 0,862 mmol) trong THF (17,23 mL) theo sau là DIPEA (0,600 mL, 3,45 mmol). Hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, LCMS (ESI) cho thấy chất trung gian (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-((trietylsilyl)oxy)etyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat bao gồm chất đồng phân của nó (1R,2R,4R) được tạo thành: LCMS (ESI) m/z 775,1 $(M+H)^+$.

Hỗn hợp phả ứng được cho thêm dung dịch TBAF, 1,0 M trong THF (3,45 mL, 3,45 mmol) và hỗn hợp đồng nhất màu vàng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được rửa bằng NaCl (1 x 100 mL) bão hòa và được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là xi rô màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong heptan để mang lại (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-

diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) (0,4648 g, 0,351 mmol, hiệu suất 82%) là xi rô không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46-8,63 (2H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 6,11 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,20-5,32 (1H, m), 4,34 (1H, d, J=8,0 Hz), 4,06-4,16 (2H, m), 3,43-3,97 (4H, m), 1,53-2,15 (8H, m), 0,82-1,31 (12H, m), (đồng phân không đối quang và đồng phân quay); LCMS (ESI) m/z 661,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat

Dung dịch trong suốt của (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) (0,458 g, 0,346 mmol) trong DCM (11,54 mL) được cho thêm periodinan Dess-Martin (0,441 g, 1,039 mmol). Hỗn hợp vẩn đục màu trắng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 14 giờ, hỗn hợp được làm mát bằng $Na_2S_2O_3$ ngậm nước bão hòa (50 mL) và $NaHCO_3$ ngậm nước bão hòa (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Chiết xuất hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được lọc và được cô đặc trong chân không để mang lại nguyên liệu thô là chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được hấp thụ về phía trên nắp silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan để mang lại (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat phức hợp với (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (1:1) (0,3795 g, 0,288 mmol, hiệu suất 83%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8,70-8,85 (2H, m), 7,73-7,99 (1H, m), 4,69-4,93 (2H, m), 4,35 (1H, d, J=3,7 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,51-3,87 (2H, m), 1,51-2,15 (8H, m), 0,87-1,23 (12H, m), đồng phân quay biểu thị; LCMS (ESI) m/z 659,0 $(M+H)^+$.

Hỗn hợp triệt quang được tách bằng SFC để mang lại hai phần trong đó hóa học lập thể của mỗi phần được ấn định tùy ý.

Đỉnh đầu tiên trên SFC cột IA: (1R,2R,4R)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1371 g, 0,208 mmol, hiệu suất 43,4%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,63 (2H, m), 7,51-7,77 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,26-4,39 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,70 (2H, br, s,), 1,62-2,17 (8H, m), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,24 (6H, s), 1,00 (3H, d, J=6,1 Hz), đồng phân quay; LCMS (ESI) m/z 659,0 $(M+H)^+$.

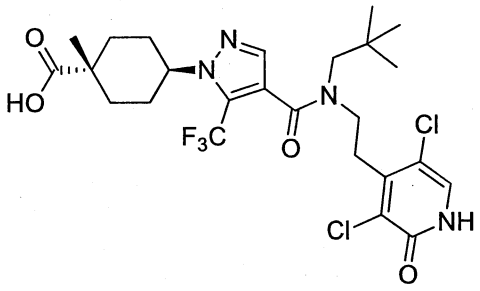
Đỉnh thứ hai trên SFC cột IA: (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1447 g, 0,219 mmol, hiệu suất 45,8%) là bột màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44-8,64 (2H, m), 7,51-7,77 (1H, m), 4,52 (2H, s), 4,25-4,38 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,57-3,98 (2H, m), 1,63-2,14 (8H, m), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,24 (6H, s), 1,00 (3H, d, J=6,1 Hz), đồng phân quay biểu thị; LCMS (ESI) m/z 659,0 $(M+H)^+$.

Bước 4: axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

Dung dịch trong của (1S,2S,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (0,1345 g, 0,204 mmol) trong THF (1,632 mL), EtOH (1,632 mL), và nước (0,816 mL) được cho thêm 2 M LiOH trong nước (1,020 mL, 2,040 mmol). Hỗn hợp vẩn đục màu vàng nhạt được khuấy và được đun nóng ở 60 °C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để loại bỏ THF và EtOH. Dung dịch nước thu được được pha loãng bằng

nước (10 mL). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến ~3,0 bằng 1 N HCl và chất kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, và được sấy đông khô trên máy làm đông khô qua đêm để mang lại ví dụ 879 (0,1151 g, 0,182 mmol, hiệu suất 89%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (1H, br, s,), 8,59-8,86 (2H, m), 7,73-8,02 (1H, m), 4,65-5,49 (2H, m), 4,33 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,44-3,94 (2H, m), 1,48-2,10 (8H, m), 0,85-1,36 (9H, m), đồng phân quay biểu thị; LCMS (ESI) m/z 631,1 $(M+H)^+$, Hóa học lập thể được ấn định tùy ý là (1S,2S,4S).

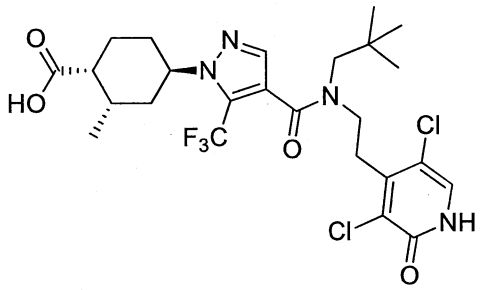
[Ví dụ 885]



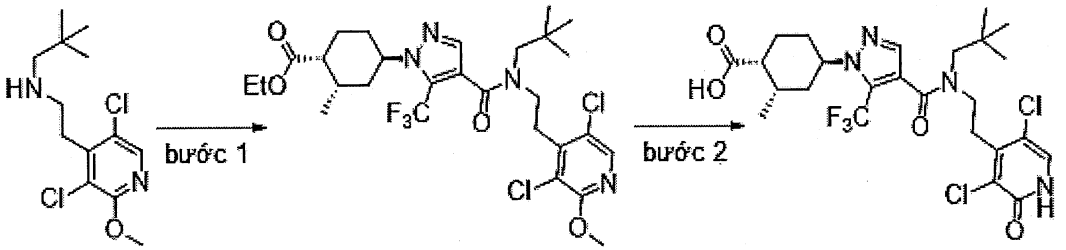
Axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic.

Hợp chất trên được điều chế bằng cách tương tự như ví dụ 886 và được tách ra (36,7 mg, 0,063 mmol, hiệu suất 54%) là chất rắn vô định hình màu trắng. MS (ESI) 579,0, 581,0 $[M + H]^+$.

[Ví dụ 886]



Axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

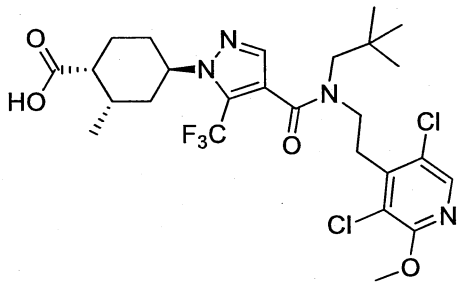


Bước 1: Oxalyl clorua (2,0M trong DCM, 0,52 mL, 1,03 mmol) được cho thêm vào dung dịch của axit 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic (239 mg, 0,687 mmol) trong DCM (2,0 mL) theo sau là 1 giọt DMF trong khi làm lạnh trong bể đá lạnh. Dung dịch được đưa ra khỏi bể đá lạnh và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và phần dư thô được xử lý bằng DCM (2,0 mL) và được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch khuấy sau đó được xử lý bằng N-(2-(3,5-diclo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin (200 mg, 0,687 mmol) trong DCM (2 mL) theo sau là việc cho thêm DIPEA (0,36 mL, 2,06 mmol) và được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm (16 giờ). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và phần dư thô được tinh chế trên ISCO Combiflash™ RF (cột Grace Reveleris 25 gr, sử dụng gradien 0-50% EtOAc trong heptan) mang lại (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (350 mg, 0,56 mmol, hiệu suất 82%) là chất rắn kết tinh màu trắng. MS (ESI) 621,2, 623,2 $[M + H]^+$.

Bước 2: (1S,2R,4S)-etyl 4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylat (109 mg, 0,175 mmol) được xử lý bằng axit clohydric ngậm nước (5,0 N, 3,00 mL, 15,00 mmol) và axit clohydric (4,0 N 1,4-dioxan, 3,00 mL, 12,00 mmol), được trang bị bộ ngưng tụ hồi lưu và được đun nóng đến 120 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm (máy cô quay chân không) và phần dư thô được tinh chế trên Gilson (Gemini™ Phenomenex; 30 x 150 mm, 5 u, sử dụng gradien 10-95% 0,1%TFA/CH_3CN trong 0,1%TFA/nước), được cô đặc trong máy làm khô qua

đêm mang lại axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)etyl)(neopentyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic (57 mg, 0,098 mmol, hiệu suất 56%) là chất rắn vô định hình màu trắng. MS (ESI) 579,0, 581,2 $[M + H]^+$.

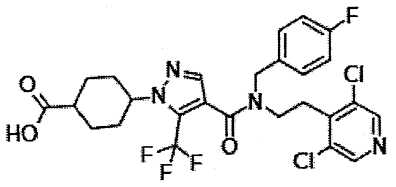
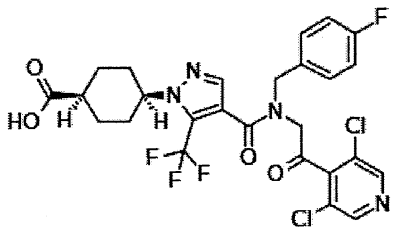
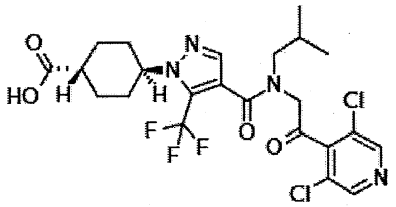
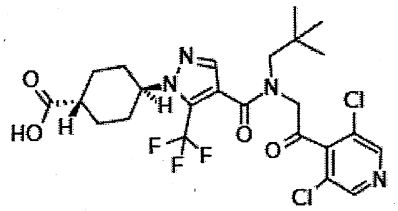
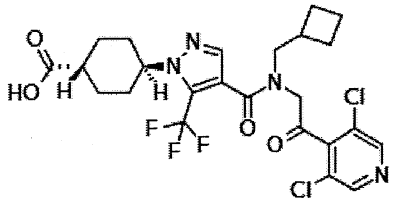
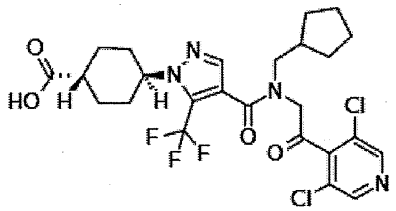
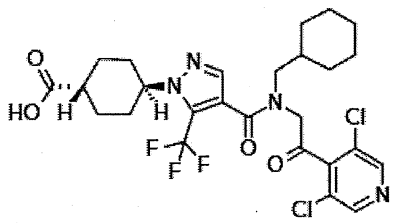
[Ví dụ 887]

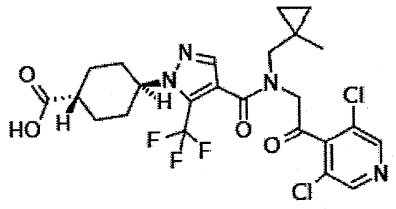
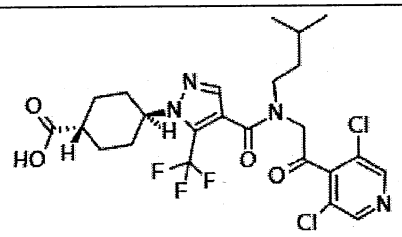
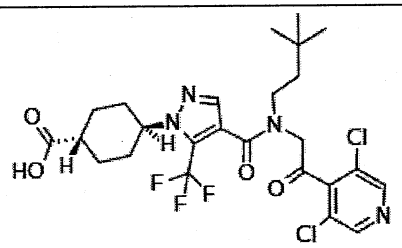
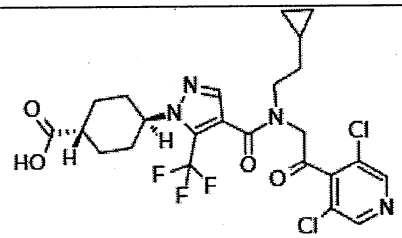
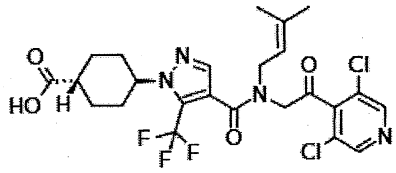
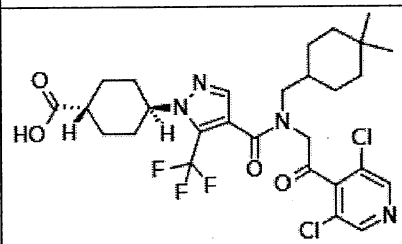
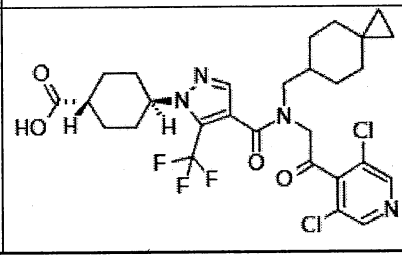


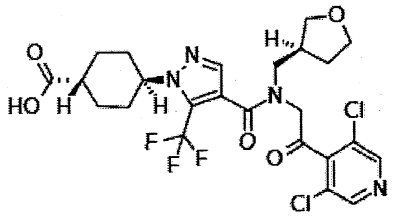
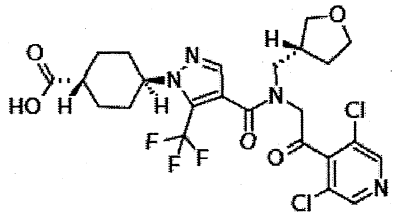
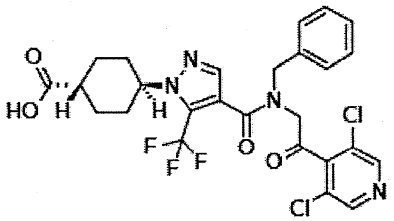
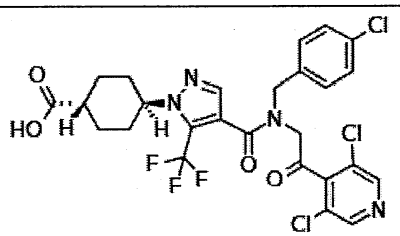
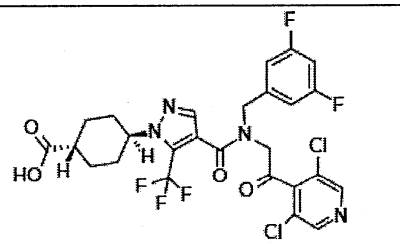
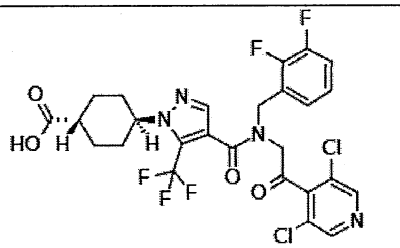
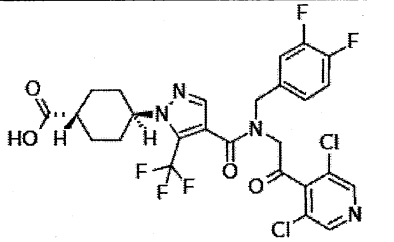
Axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metoxy-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl) cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

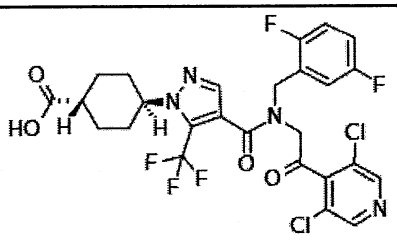
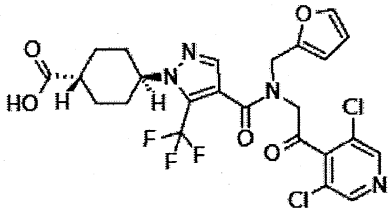
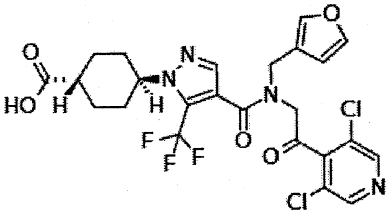
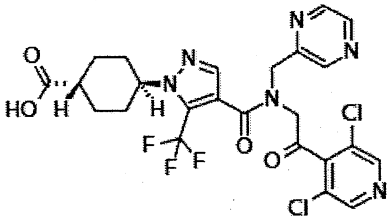
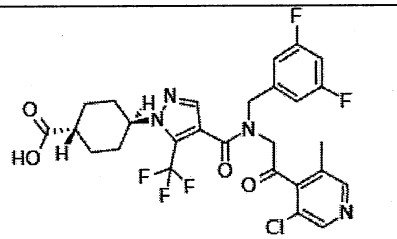
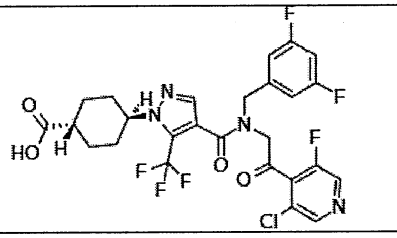
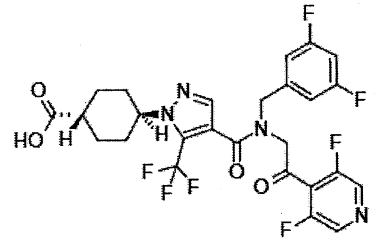
Hợp chất nói trên được điều chế từ N-(2-(3,5-diclo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl)-2,2-dimetylpropan-1-amin và 1-((1S,3R,4S)-4-(etoxycacbonyl)-3-metylxyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic bằng quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong ví dụ 872. MS (ESI) 593,2, 595,1 $[M + H]^+$.

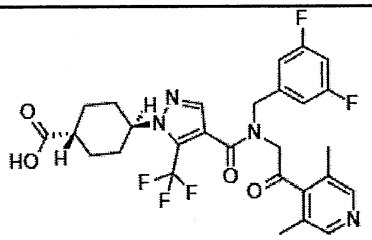
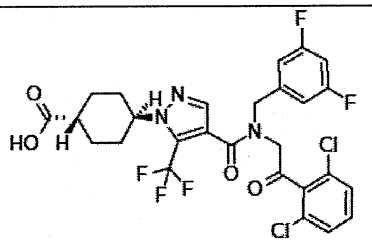
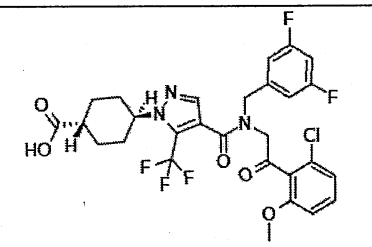
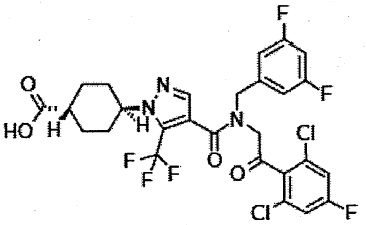
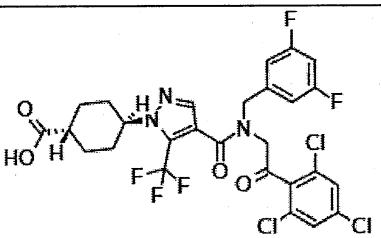
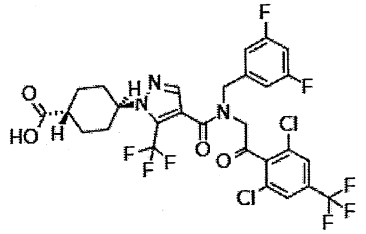
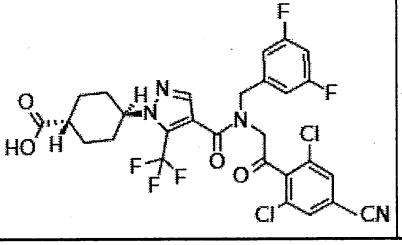
Các ví dụ sau được tổng hợp theo quy trình tương tự như quy trình được mô tả ở trên.

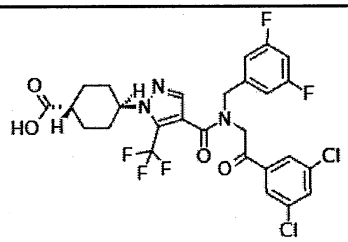
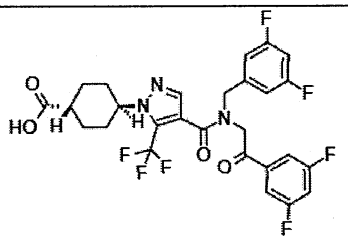
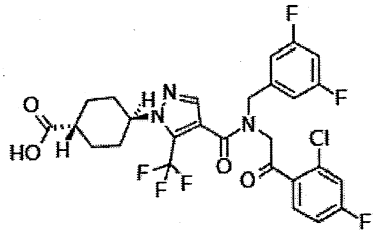
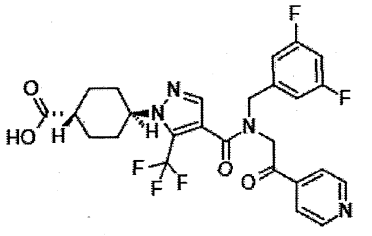
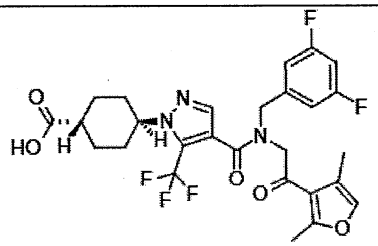
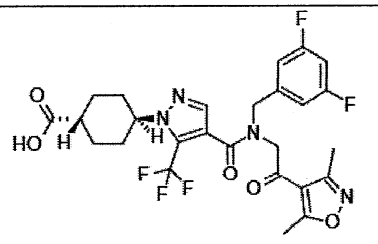
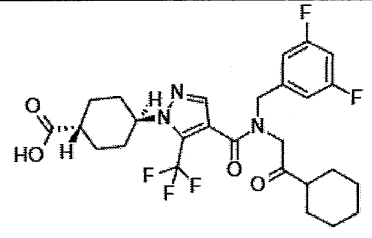
ví dụ	cấu trúc	tên
24		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)etyl)(4- flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)- 1H- pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
25		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxotyl)(4-flobenzyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
26		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxotyl)(isobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
27		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxotyl)(neopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
28		axit trans-4-(4-((xyclobutylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
29		axit trans-4-(4-((xyclobutylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
30		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

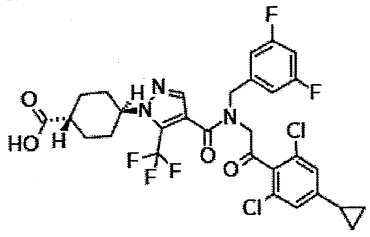
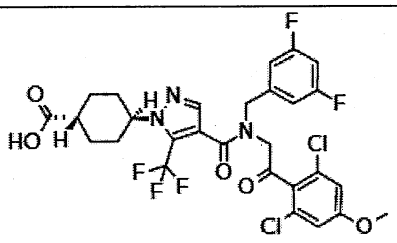
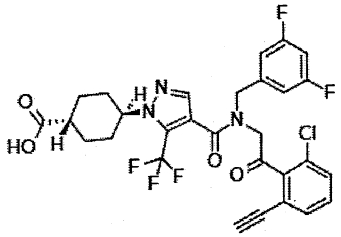
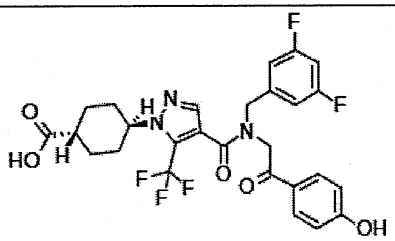
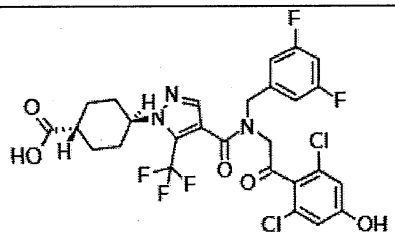
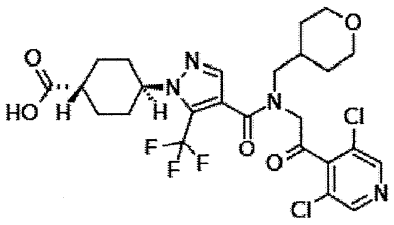
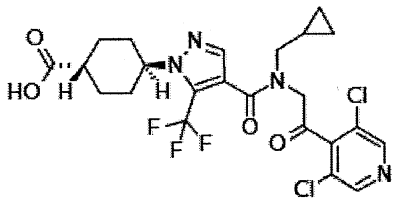
ví dụ	cấu trúc	tên
31		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
32		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(isopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
33		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(3,3-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
34		axit trans-4-(4-((2-xyclopropyletyl)(2-(3,5-diclopyridin4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
35		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3-metylbut-2-en-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
36		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
37		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]octan-6-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

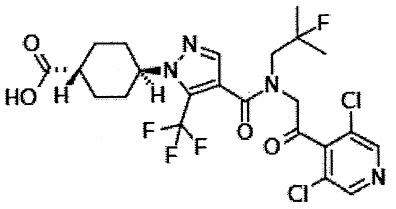
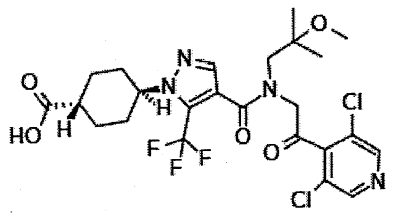
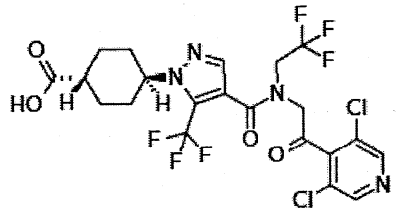
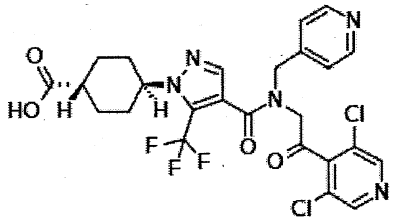
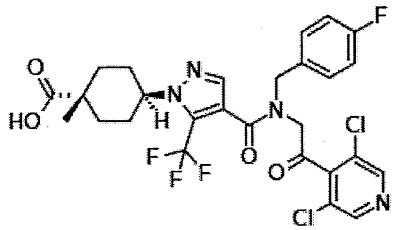
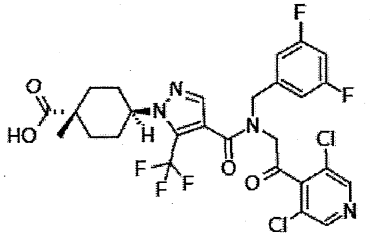
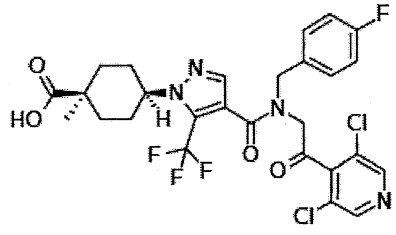
ví dụ	cấu trúc	tên
38		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
39		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(((R)-tetrahydrofuran-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
40		axit trans-4-(4-(benzyl(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
41		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
42		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
43		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)(2,3-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
44		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,4-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

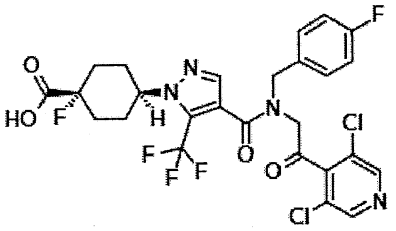
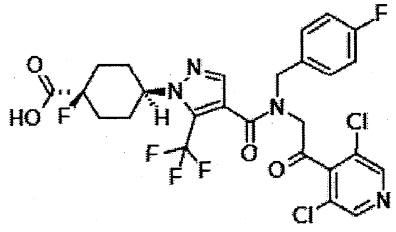
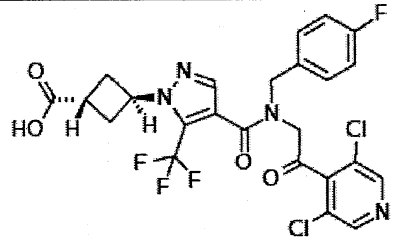
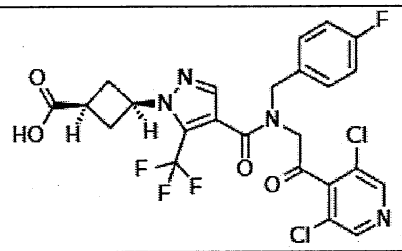
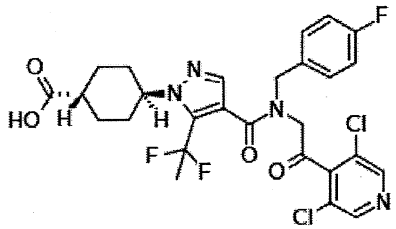
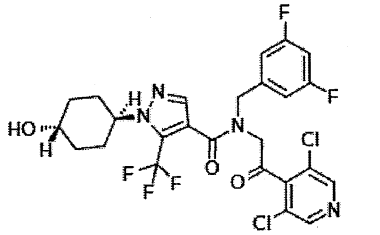
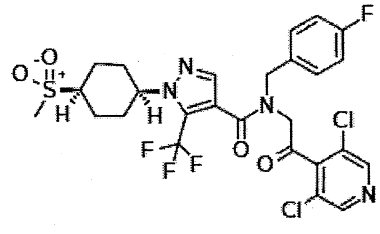
ví dụ	cấu trúc	tên
45		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(2,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
46		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(furan-2-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
47		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(furan-3-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
48		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(pyrazin-2-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
49		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5- metylpyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
50		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
51		Axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

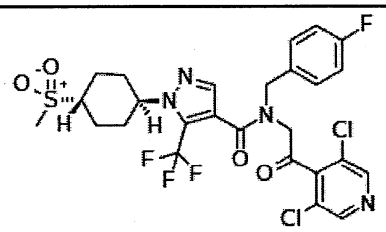
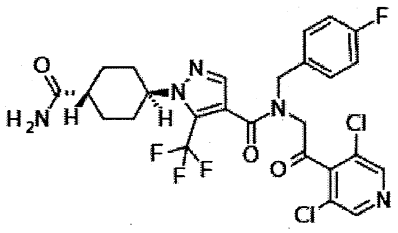
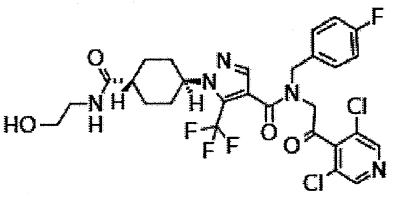
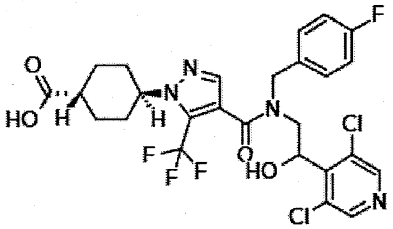
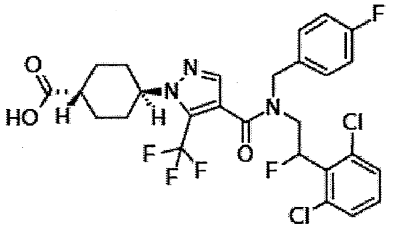
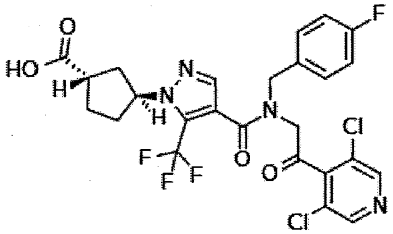
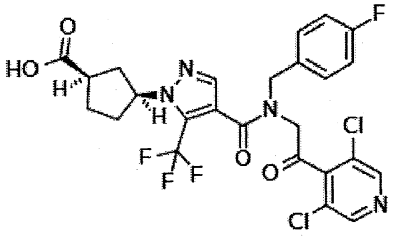
ví dụ	cấu trúc	tên
52		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(3,5-dimetylpyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
53		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
54		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6- metoxyphenyl)-2-oxetyl)(3,5- diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
55		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
56		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
57		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
58		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-xyanophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic

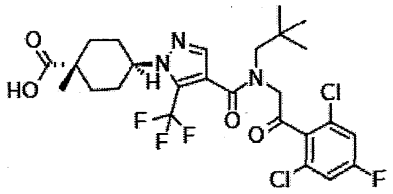
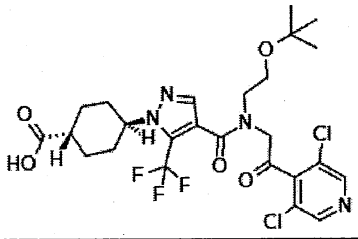
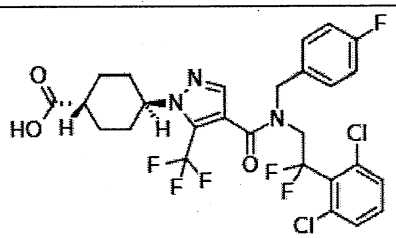
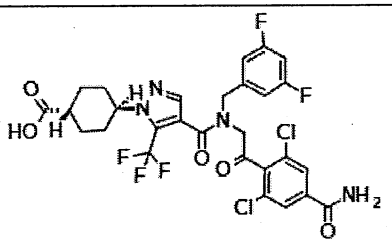
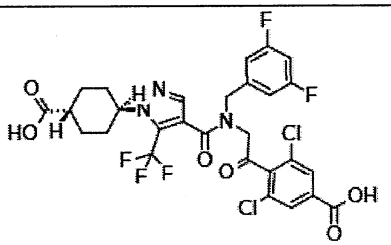
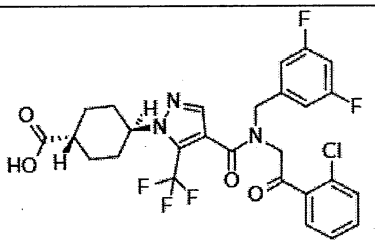
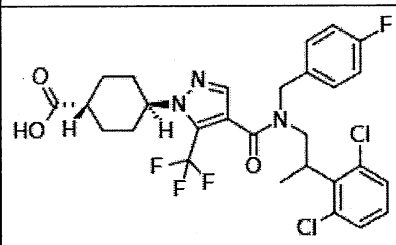
ví dụ	cấu trúc	tên
59		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
60		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(3,5-diflophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
61		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
62		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-oxo-2-(pyridin-4-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
63		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(2,4-dimetylfuran-3-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
64		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
65		axit trans-4-(4-((2-xyclohexyl-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

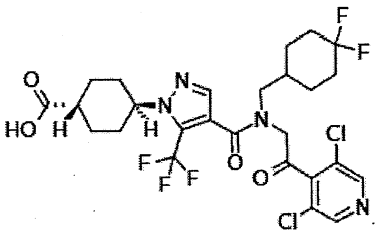
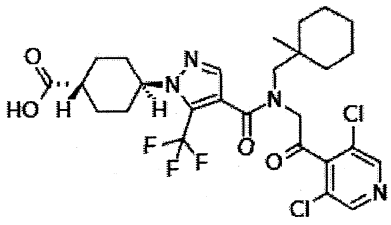
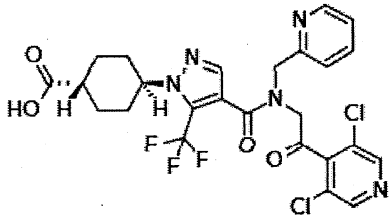
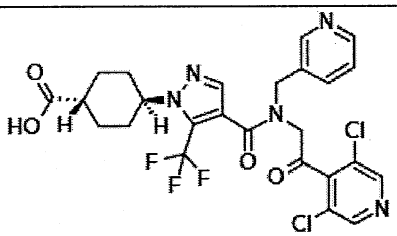
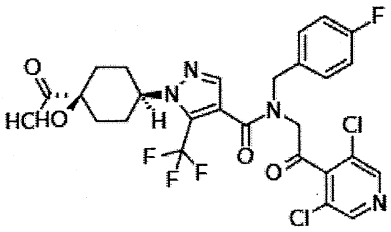
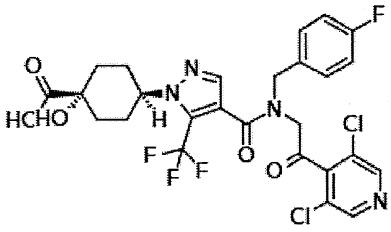
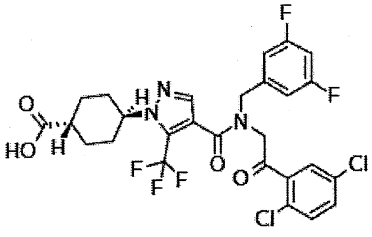
ví dụ	cấu trúc	tên
66		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-xyclopropylphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
67		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
68		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-etynylphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
69		axit trans-4-(4-((3,5-diflobenzyl)(2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
70		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-hydroxyphenyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
71		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
72		axit trans-4-(4-((xyclopropylmetyl)(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

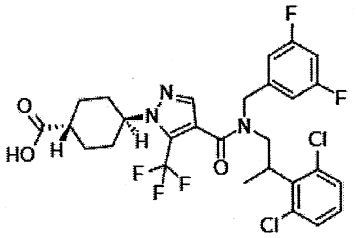
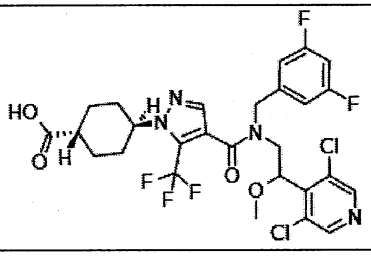
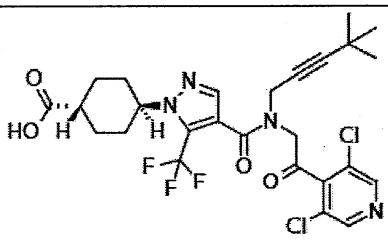
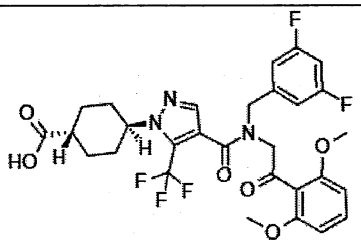
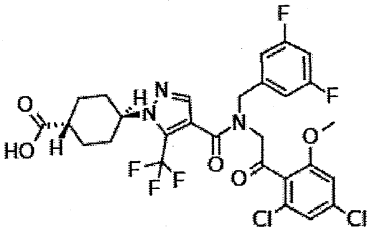
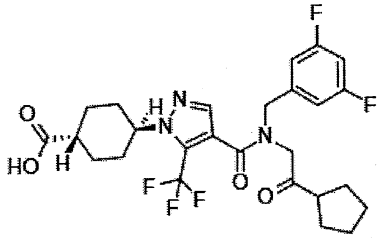
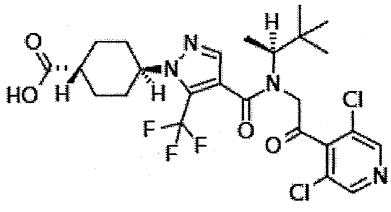
ví dụ	cấu trúc	tên
73		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
74		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(2-metoxy-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
75		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(2,2,2-trifloetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
76		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(pyridin-4-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
77		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-xyclohexancacboxylic
78		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-xyclohexancacboxylic
79		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-xyclohexancacboxylic

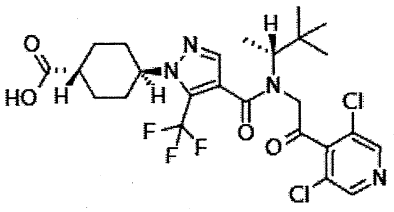
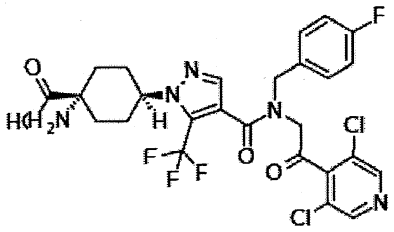
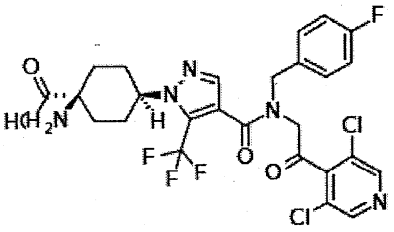
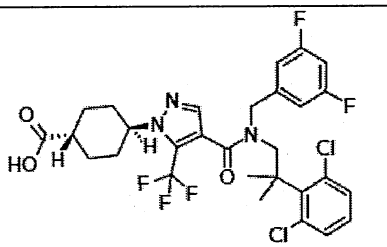
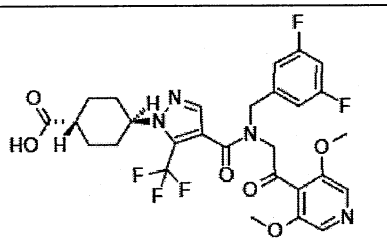
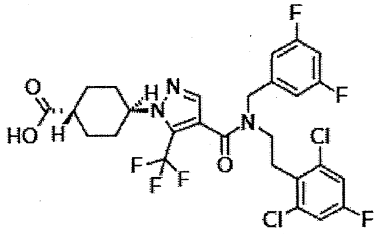
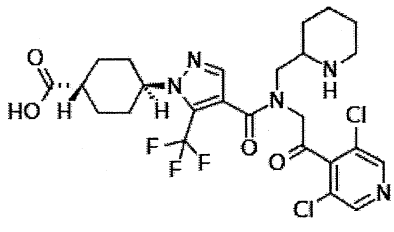
ví dụ	cấu trúc	tên
80		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-floxyclohexancacboxylic
81		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(4- flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-floxyclohexancacboxylic
82		axit trans-3-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
83		axit cis-3-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)(4- flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
84		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(1,1-difloetyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
85		N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(3,5- diflobenzyl)-1-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit
86		N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(4- flobenzyl)-1-(cis-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit

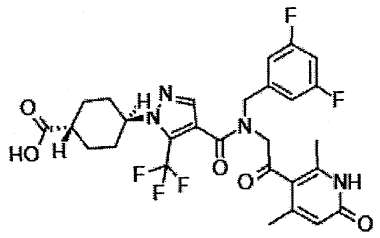
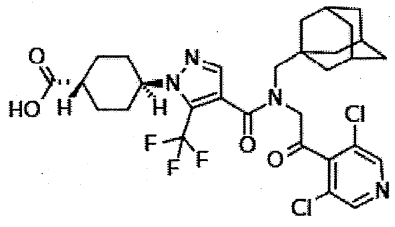
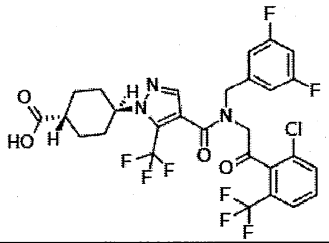
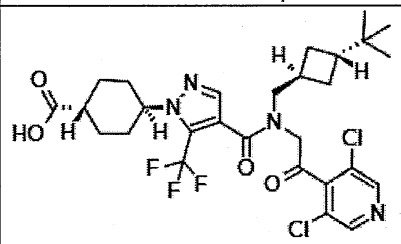
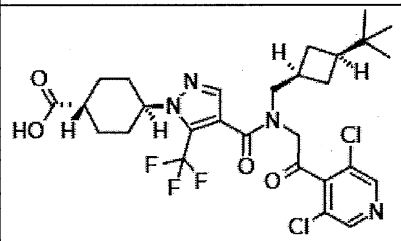
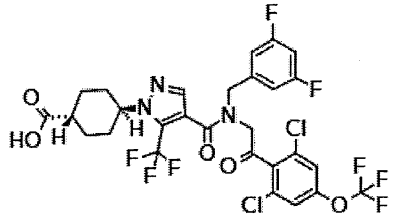
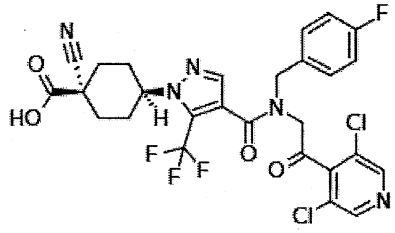
ví dụ	cấu trúc	tên
87		N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(4- flobenzyl)-1-(trans-4-(metylsulfonyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit
88		1-(trans-4-carbamoylxyclohexyl)-N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(4- flobenzyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit
89		N-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-N-(4- flobenzyl)-1-(trans-4-((2-hydroxytyl)carbamoyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit
90		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- hydroxyetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
91		axit trans-4-(4-((2-(2,6-iclophenyl)-2-flotyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
92		axit (1S,3S)-3-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclopentan-1-cacboxylic
93		axit (1R,3S)-3-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclopentan-1-cacboxylic

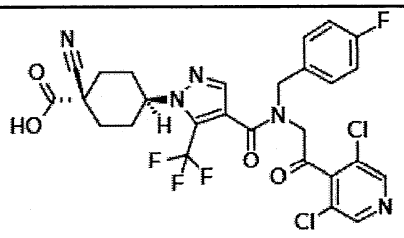
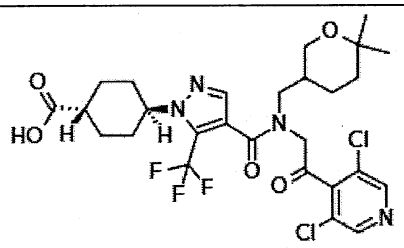
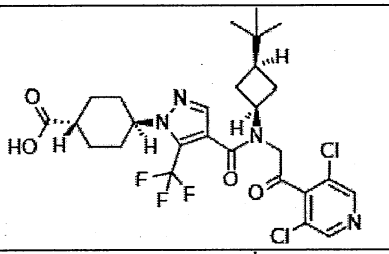
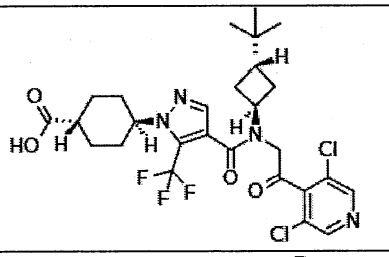
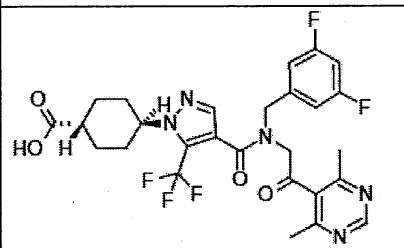
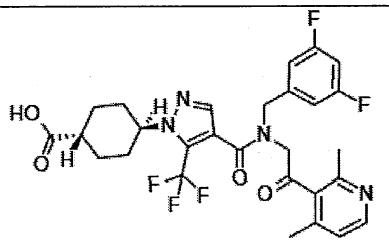
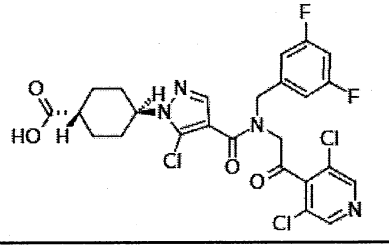
ví dụ	cấu trúc	tên
94		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
95		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
96		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2,2-difloetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
97		axit trans-4-(4-((2-(4-carbamoyl-2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-difophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
98		axit trans-4-(2-((1-(4-cacboxyxyclohexyl)-5-triflometyl)pyrazol-4-cacbonyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)amin)axetyl)-3,5-diclobenzoic
99		axit trans-4-(4-((2-(2-clophenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)cacbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
100		axit trans-4-(4-(2-(2,6-diclophenyl)propyl-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

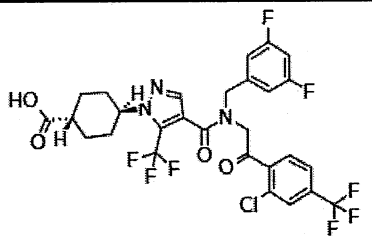
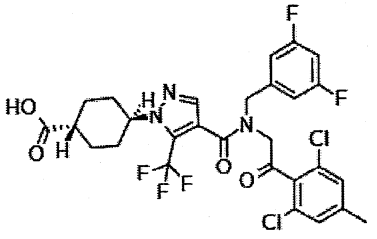
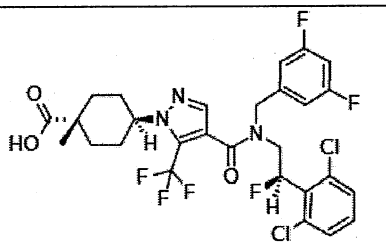
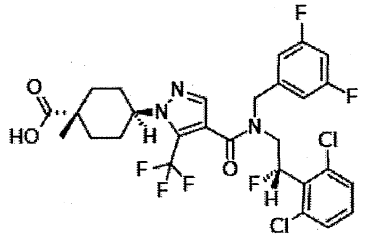
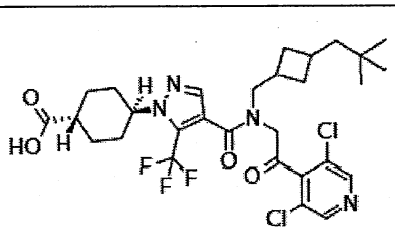
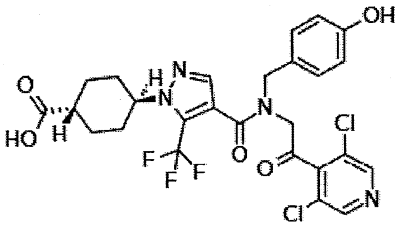
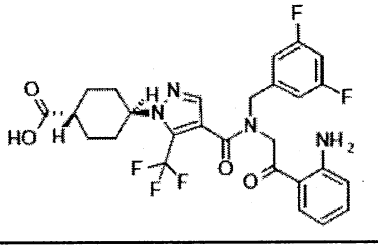
ví dụ	cấu trúc	tên
101		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4,4-difloxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
102		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
103		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(pyridin-2-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
104		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(pyridin-3-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
105		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-hydroxyxyclohexan-1-cacboxylic
106		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-hydroxyxyclohexan-1-cacboxylic
107		axit trans-4-(4-((2-(2,5-diclophenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

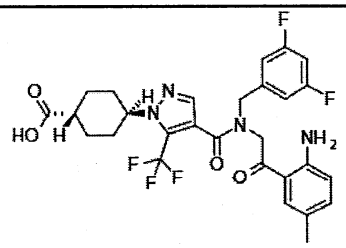
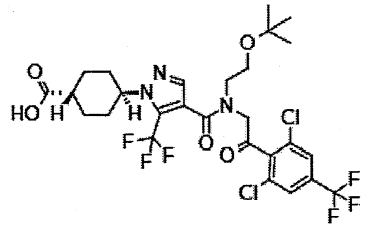
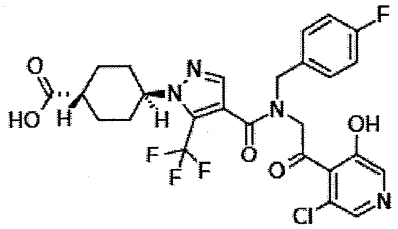
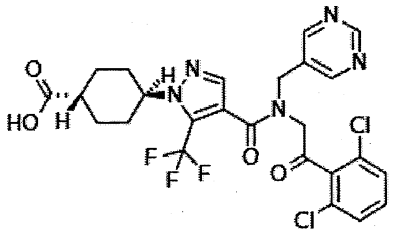
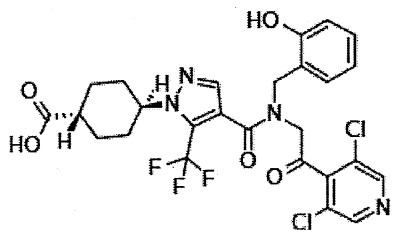
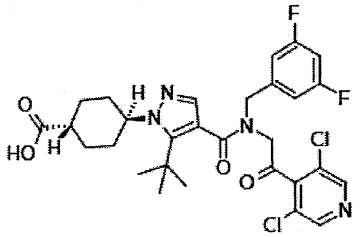
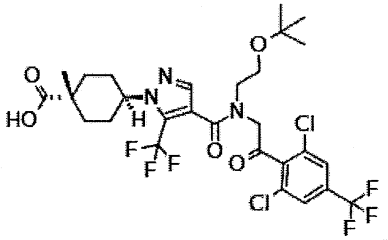
ví dụ	cấu trúc	tên
108		axit trans-4-(4-(2-(2,6-diclophenyl)propyl-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
109		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-metoxytyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
110		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylpent-2-ynyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
111		axit trans-4-(4-((3,5-diflophenyl)metyl-(2-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
112		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)xyclohexan-1-cacboxylic
113		axit trans-4-(4-((2xyclopentyl-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
114		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((2S)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

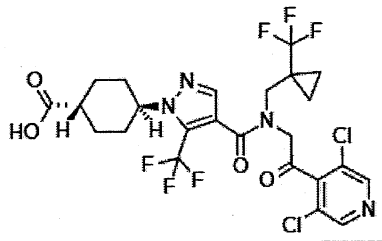
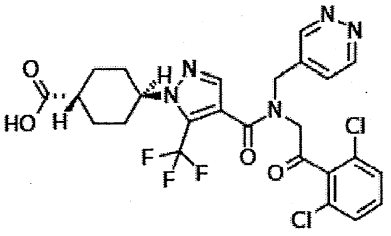
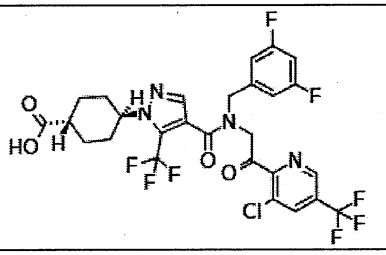
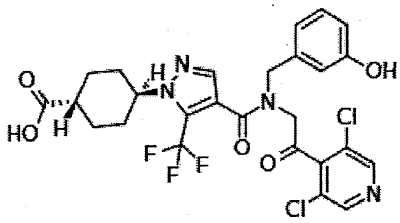
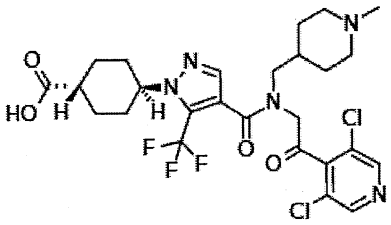
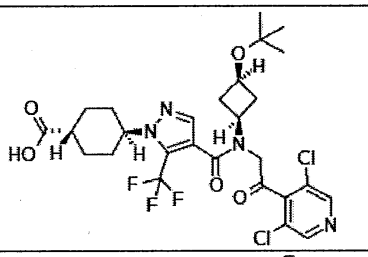
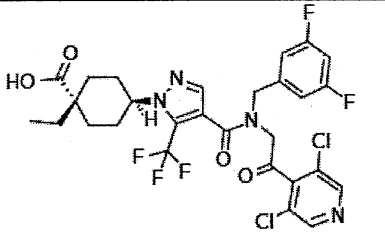
ví dụ	cấu trúc	tên
115		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
116		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-aminxyclohexan-1-cacboxylic
117		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-aminxyclohexan-1-cacboxylic
118		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2- metylpropyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
119		axit trans-4-(4-((3,5-diflophenyl)metyl-(2-(3,5-dimetoxypyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
120		axit trans-4-(4-(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)etyl-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
121		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(piperidin-2-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic

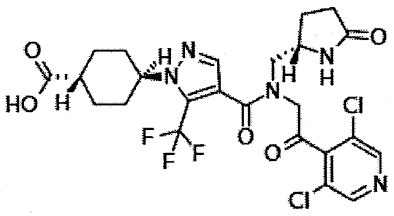
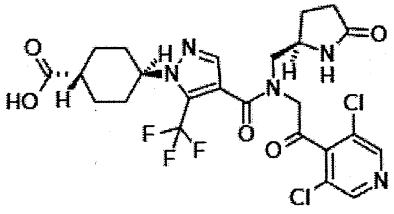
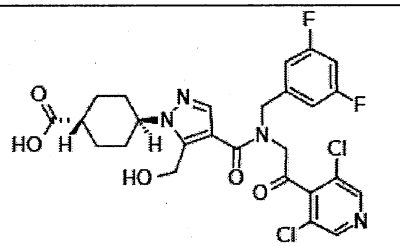
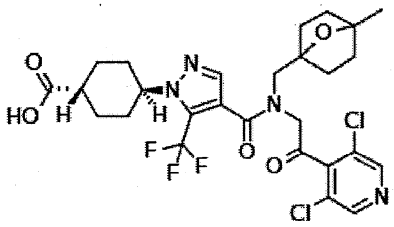
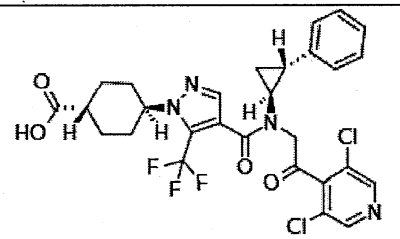
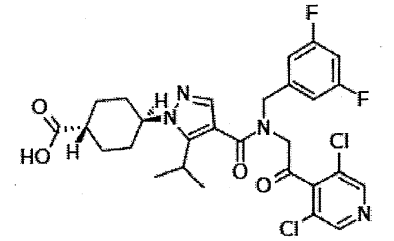
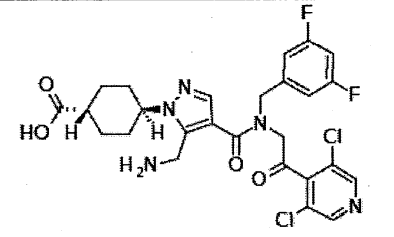
ví dụ	cấu trúc	tên
122		axit trans-4-(4-((3,5-diflophenyl)metyl-(2-(2,4-dimetyl-6-oxo-1H-pyridin-3-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
123		axit trans-4-(4-(1-adamantylmetyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
124		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
125		axit trans-4-(4-((3-tert-butylxyclobutyl)metyl - (2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1 cacboxylic
126		axit trans-4-(4-((3-tert-butylxyclobutyl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
127		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(triflometoxy)phenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
128		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-xyanoxyclohexan-1-cacboxylic

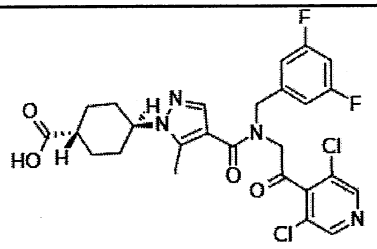
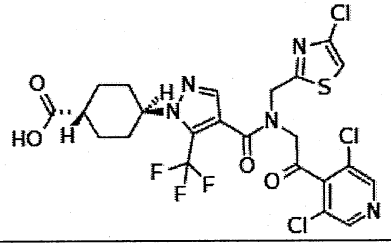
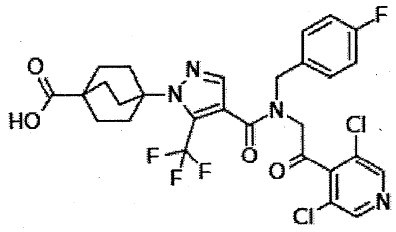
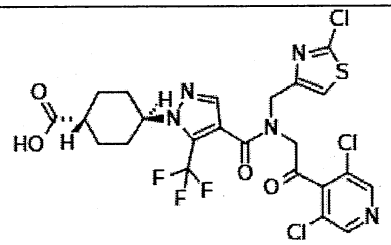
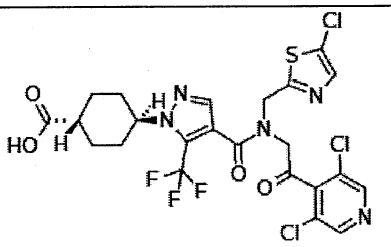
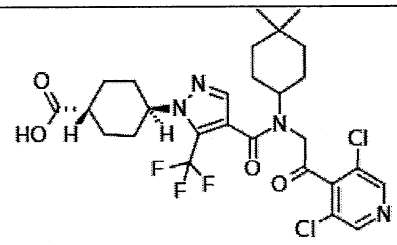
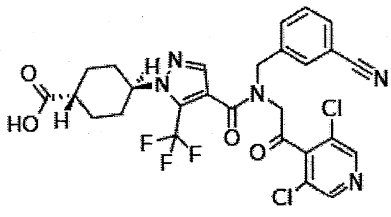
ví dụ	cấu trúc	tên
129		axit trans-4-(4-((2-(3,5- diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-xyanoxyclohexan-1-cacboxylic
130		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((6,6-dimetyloxan-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
131		axit trans-4-(4-((3-tert-butylxyclobutyl)-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
132		axit trans-4-(4-((3-tert-butylxyclobutyl)-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
133		axit trans-4-(4-((3,5-diflophenyl)metyl-(2-(4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
134		axit trans-4-(4-((3,5-diflophenyl)metyl-(2-(2,4-dimetylpyridin-3-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
135		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

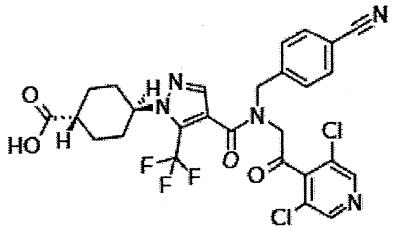
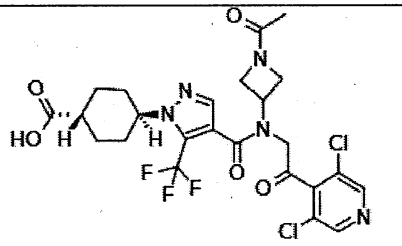
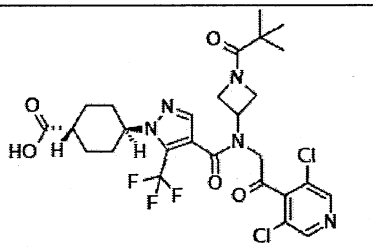
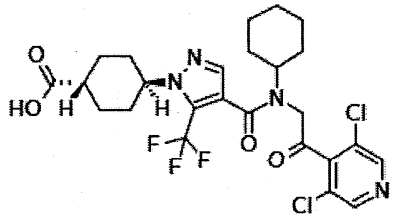
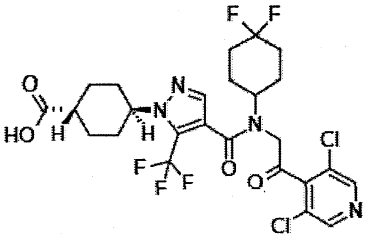
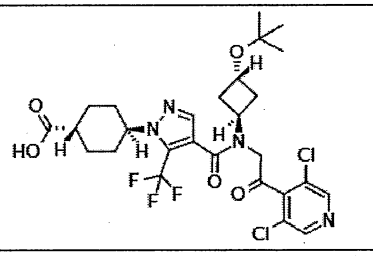
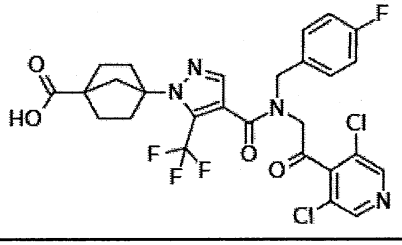
ví dụ	cấu trúc	tên
136		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
137		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
138		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6- diclophenyl)-2-floetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
139		axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6- diclophenyl)-2-floetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
140		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3-(2,2-dimetylpropyl)xyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
141		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-hydroxyphenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
142		axit trans-4-(4-((2-(2-aminphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

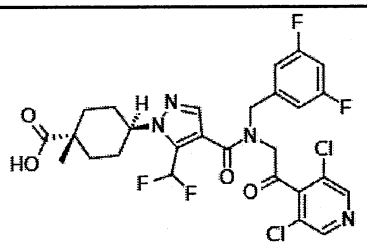
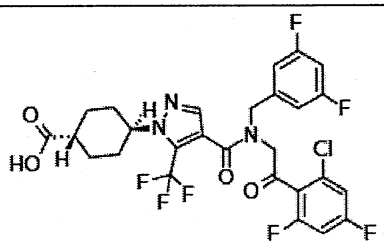
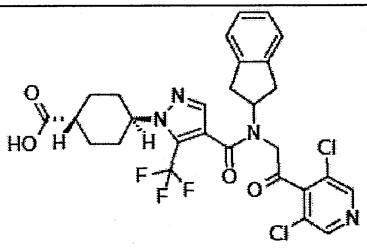
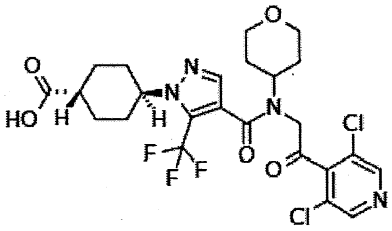
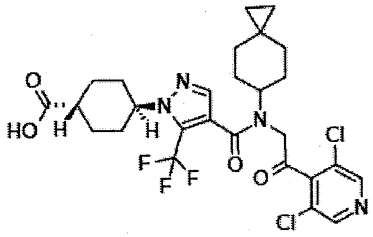
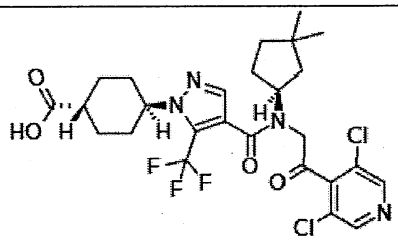
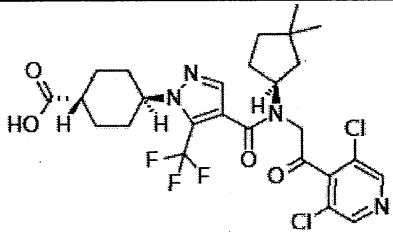
ví dụ	cấu trúc	tên
143		axit trans-4-(4-((2-(2-amin-5-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
144		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
145		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-hydroxypyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
146		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-(pyrimidin-5-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
147		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((2-hydroxyphenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
148		axit trans-4-(5-tert-butyl-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
149		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

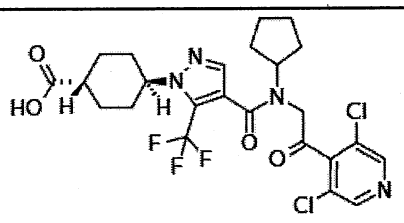
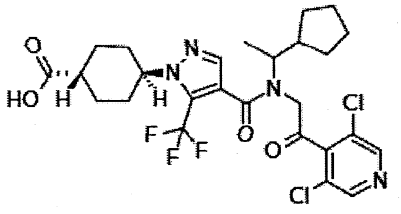
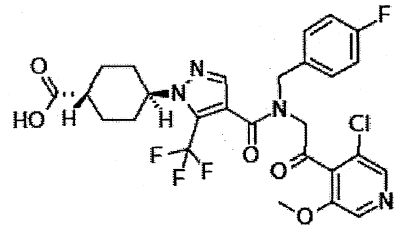
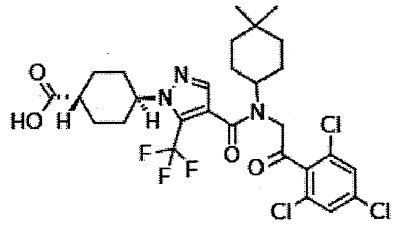
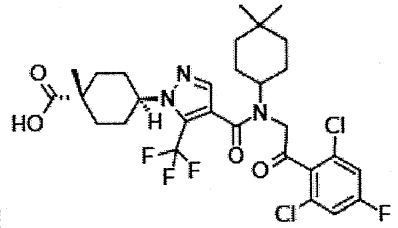
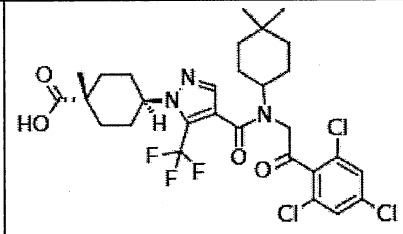
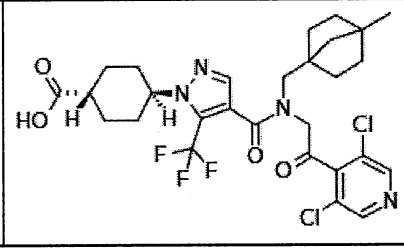
ví dụ	cấu trúc	tên
150		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
151		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-(pyridazin-4-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
152		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
153		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3-hydroxyphenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
154		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1- cacboxylic
155		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(3-((2-metylpropan-2-yl)oxy)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
156		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-etylxyclohexan-1-cacboxylic

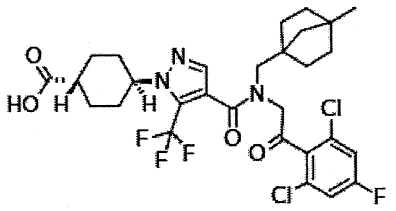
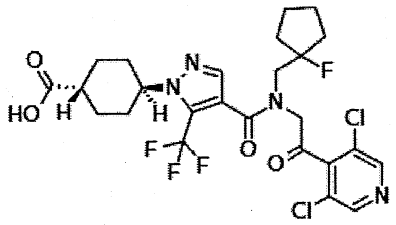
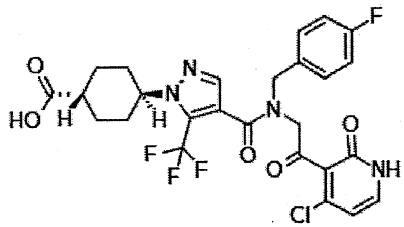
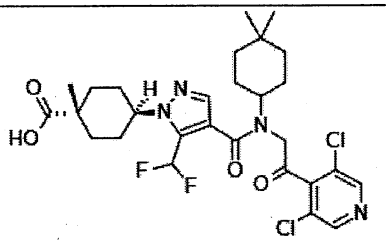
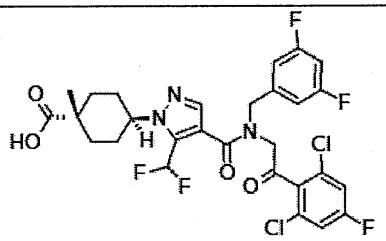
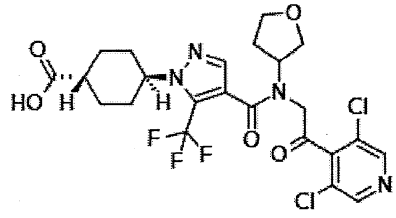
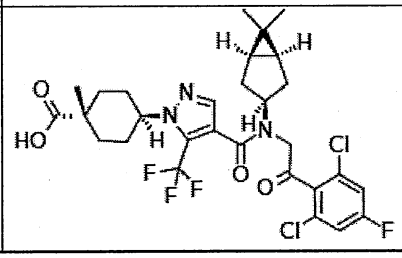
ví dụ	cấu trúc	tên
157		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(((2S)-5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
158		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(((2R)-5-oxopyrrolidin-2-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
159		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(hydroxymetyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
160		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
161		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
162		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-propan- 2-ylpyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
163		axit trans-4-(5-(aminmetyl)-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

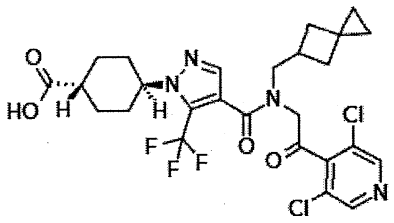
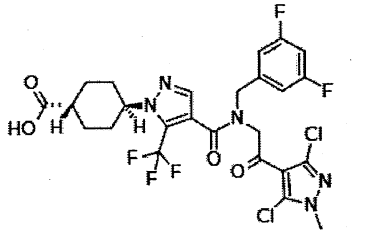
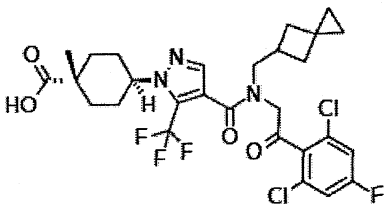
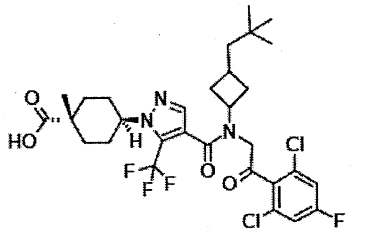
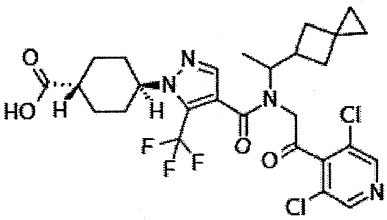
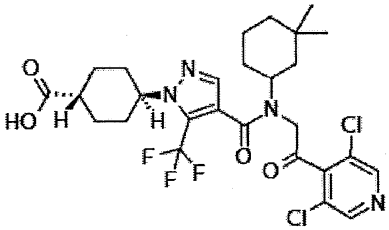
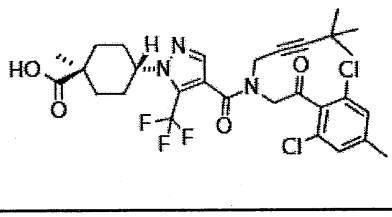
ví dụ	cấu trúc	tên
164		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-metylpyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
165		axit trans-4-(4-((4-clo-1,3-tiazol-2-yl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
166		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
167		axit trans-4-(4-((2-clo-1,3-tiazol-4-yl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
168		axit trans-4-(4-((5-clo-1,3-tiazol-2-yl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-xyclohexan-1-cacboxylic
169		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
170		axit trans-4-(4-((3-xyanophenyl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

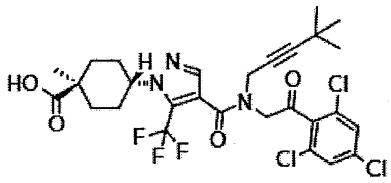
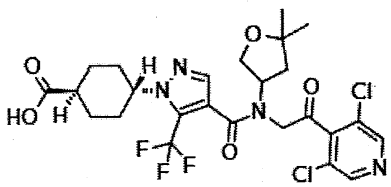
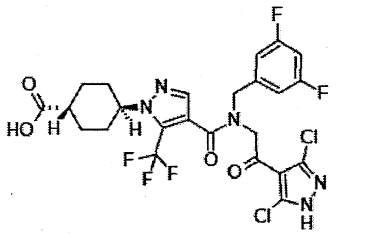
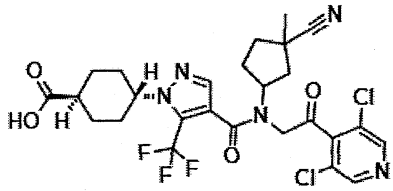
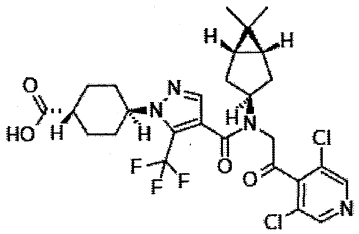
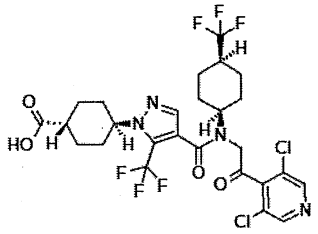
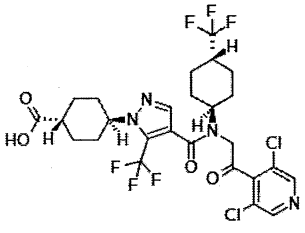
ví dụ	cấu trúc	tên
171		axit trans-4-(4-((4xyanophenyl)metyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1- cacboxylic
172		Axit trans-4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
173		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(1-(2,2-dimetylpropanoyl)azetidin-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
174		axit trans-4-(4-(xyclohexyl-(2-(3,5-diclopyridin- 4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
175		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(4,4-difloxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
176		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(3-((2-metylpropan-2-yl)oxy)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
177		axit4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.1]heptan-1-cacboxylic

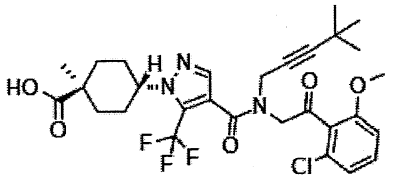
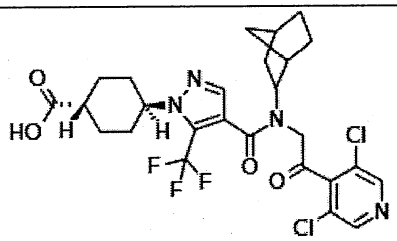
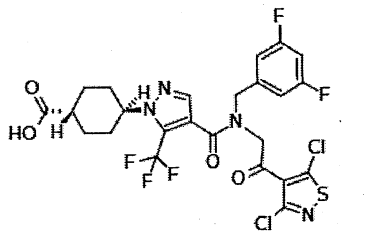
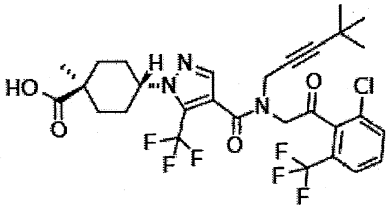
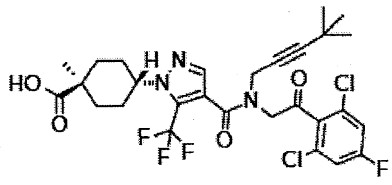
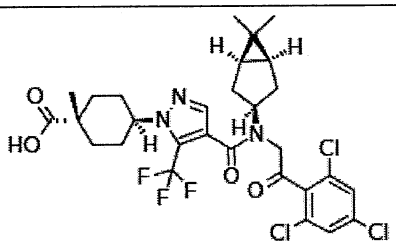
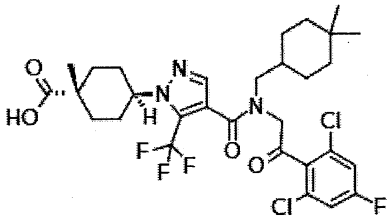
ví dụ	cấu trúc	tên
178		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(diflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
179		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-diflophenyl)-2- oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
180		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
181		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(oxan-4-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
182		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-spiro[2.5]octan-6-ylcarbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
183		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1S)-3,3-dimetylxyclopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
184		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1S)-3,3-dimetylxyclopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

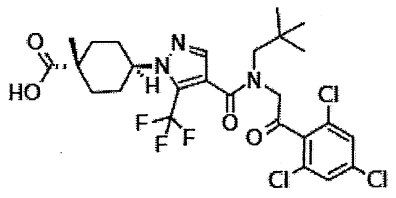
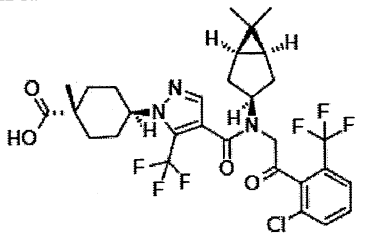
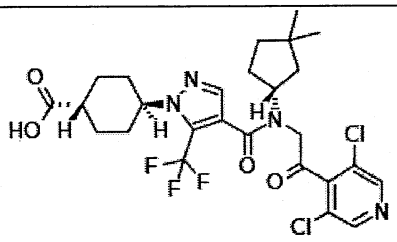
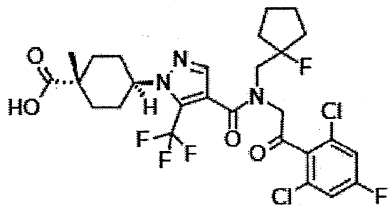
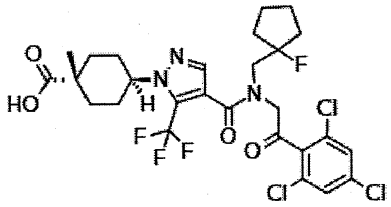
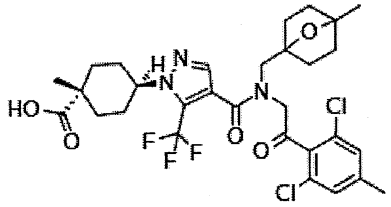
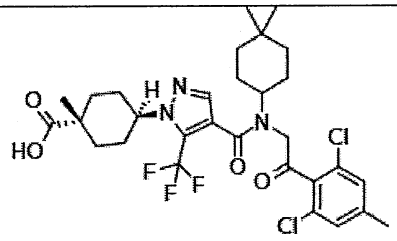
ví dụ	cấu trúc	tên
185		axit trans-4-(4-(xyclopentyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic
187		axit trans-4-(4-(1-xyclopentyletyl-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1- cacboxylic
188		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-metoxypyridin-4- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
189		axit trans-4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)-(2-oxo- 2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
190		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
191		axit trans-4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)-(2-oxo- 2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
192		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-4-bixyclo[2.2.1]heptanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

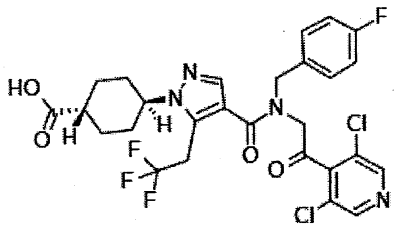
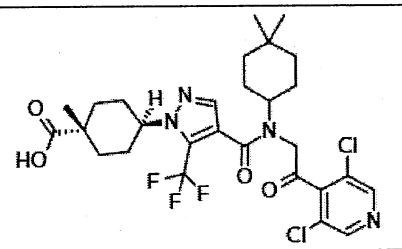
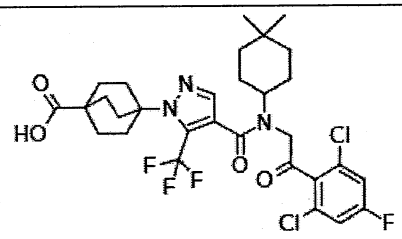
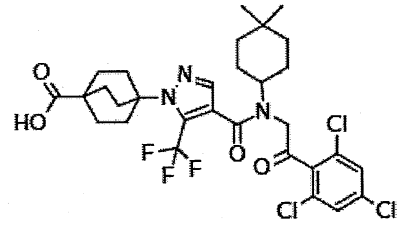
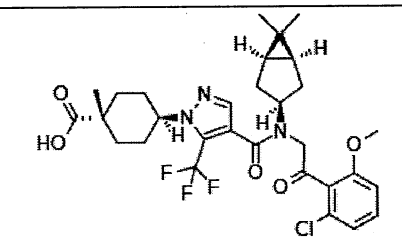
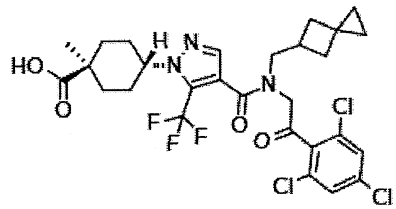
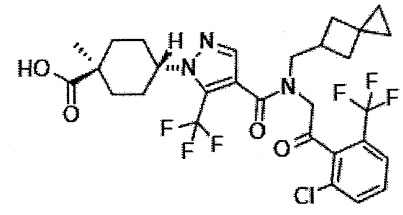
ví dụ	cấu trúc	tên
193		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-((1-metyl-4-bixyclo[2.2.1]heptanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
194		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
195		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-2-oxo-1H-pyridin-3- yl)-2-oxoetyl)-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
196		trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(diflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
197		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(diflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
198		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(oxolan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
199		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

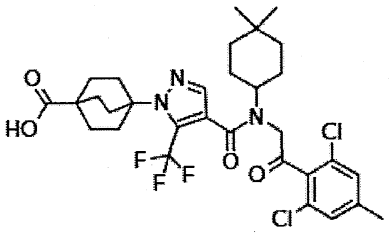
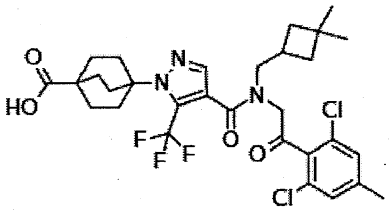
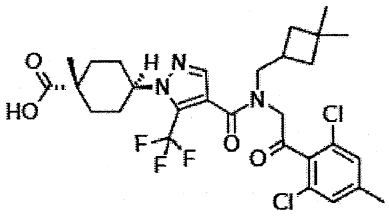
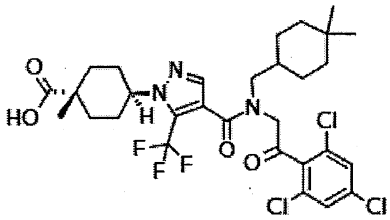
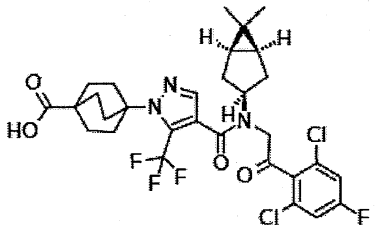
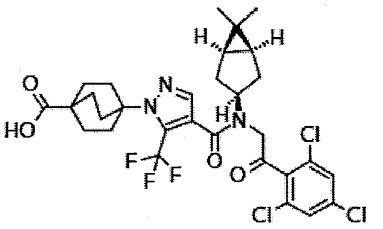
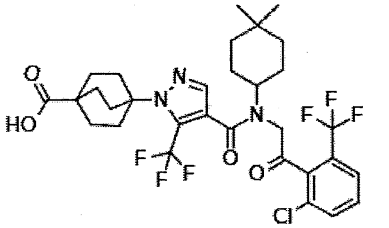
ví dụ	cấu trúc	tên
200		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
201		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-1-metylpyrazol- 4-yl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
202		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-(spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
203		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-(3-(2,2-dimetylpropyl)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
204		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(1-spiro[2.3]hexan-5-yletyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
205		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(3,3-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
206		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylpent-2- ynyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

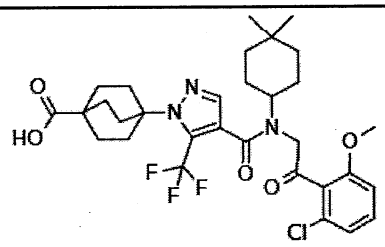
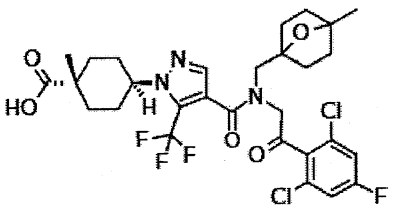
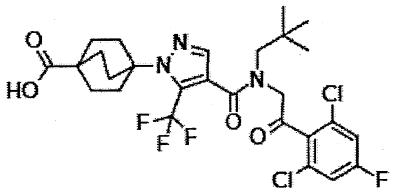
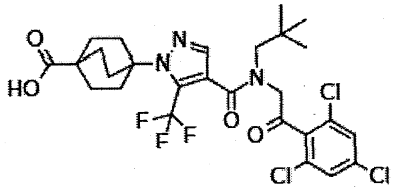
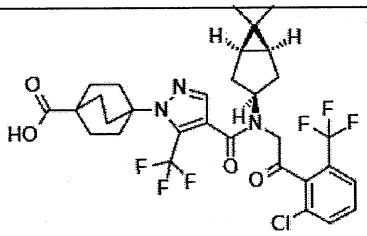
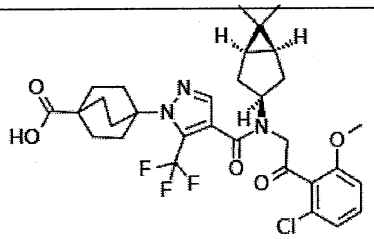
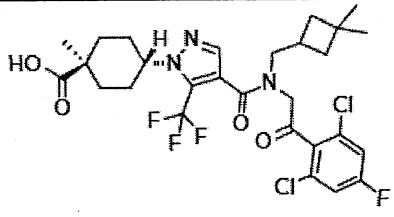
ví dụ	cấu trúc	tên
207		axit trans-4-(4-(4,4-dimetylpent-2-ynyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
208		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(5,5-dimetyloxolan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
209		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-1H-pyrazol-4-yl)- 2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
210		axit trans-4-(4-((3-xyano-3-metylxyclopentyl)- (2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
211		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
212		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(4-(triflometyl)xyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
213		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(4-(triflometyl)xyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic

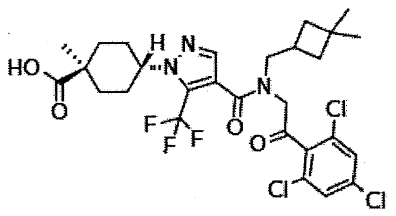
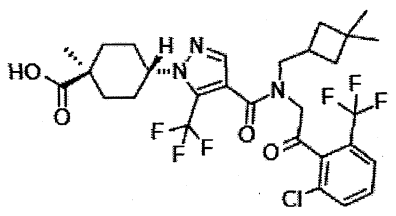
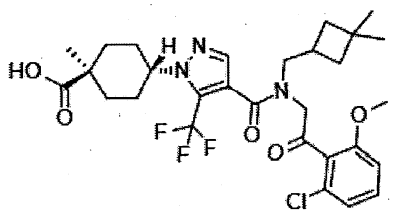
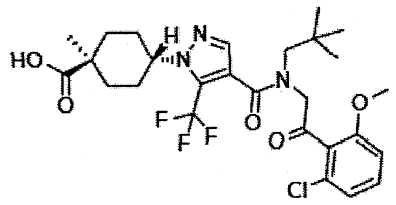
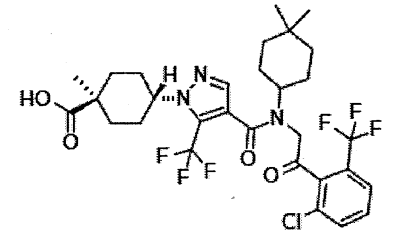
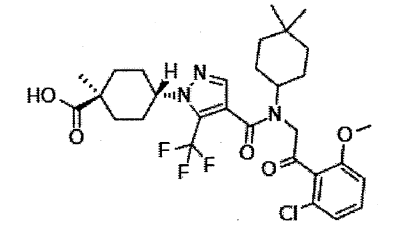
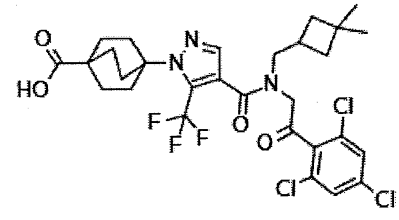
ví dụ	cấu trúc	tên
214		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-metoxyphenyl)-2- oxoetyl)-(4,4-dimetylpent-2-ynyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
215		axit trans-4-(4-(3-bixyclo[2.2.1]heptanyl-(2- (3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1- cacboxylic
216		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-1,2-tiazol-4-yl)- 2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
217		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylpent-2-ynyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
218		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-(4,4-dimetylpent-2-ynyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
219		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-(2- oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
220		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

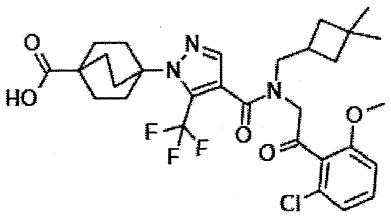
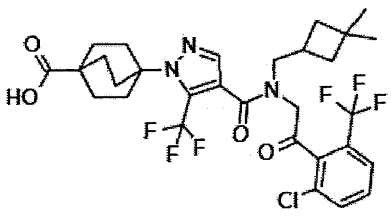
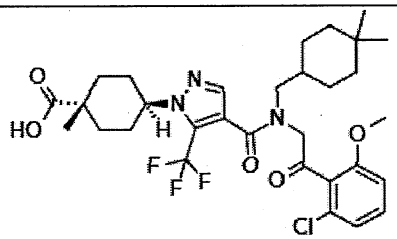
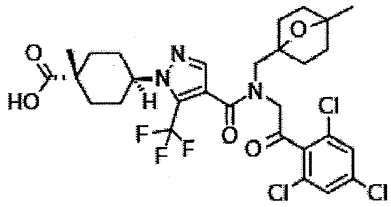
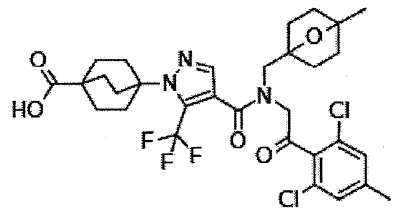
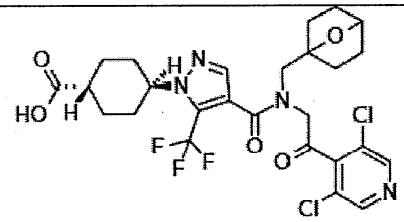
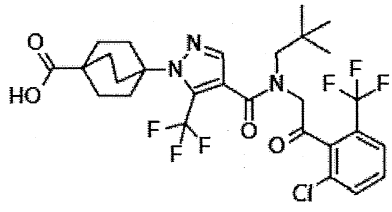
ví dụ	cấu trúc	tên
221		axit trans-4-(4-(2,2-dimetylpropyl-(2- oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
222		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)- ((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
223		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1R)-3,3-dimetylxyclopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
224		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2- oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
225		axit trans-4-(4-((1-floxyclopentyl)metyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
226		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
227		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

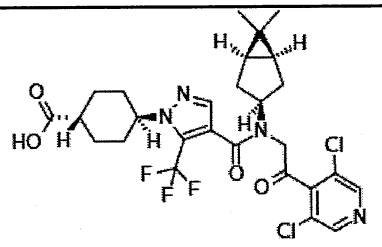
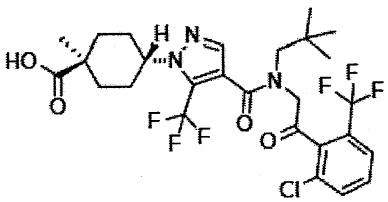
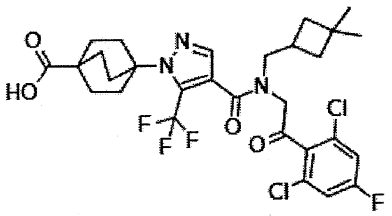
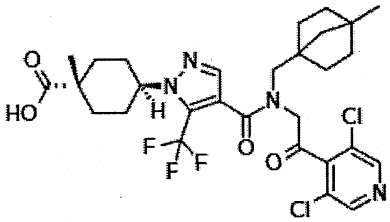
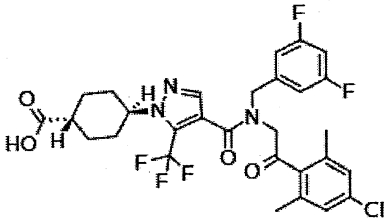
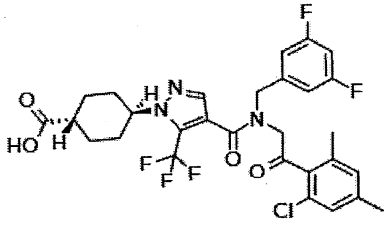
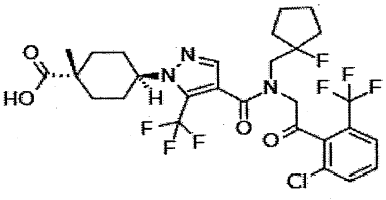
ví dụ	cấu trúc	tên
228		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((4- flophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(2,2,2- trifloetyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
229		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
230		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
231		axit 4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)-(2-oxo-2- (2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
232		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo(3.1.0)hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
234		axit trans-4-(4-((2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)-(spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexan-1-cacboxylic
235		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(spiro[2.3]hexan-5-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

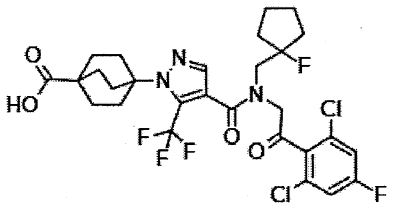
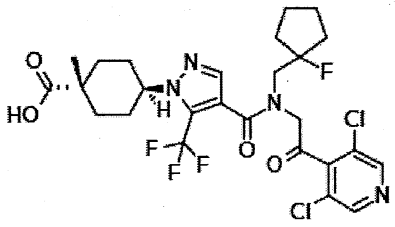
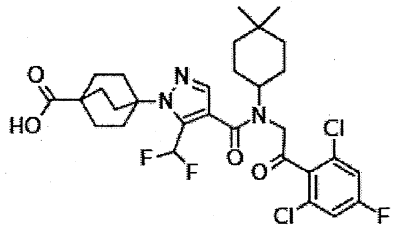
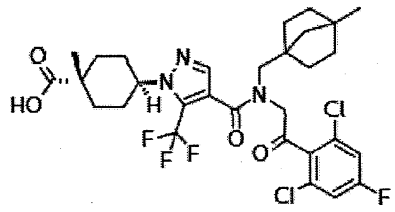
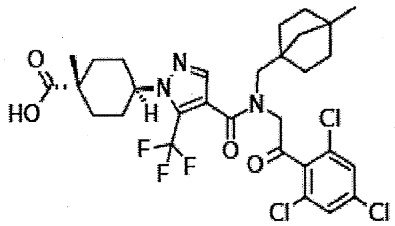
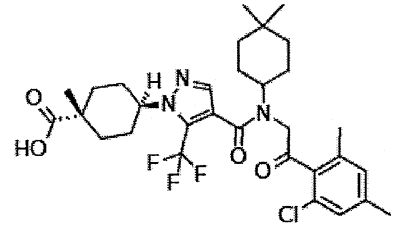
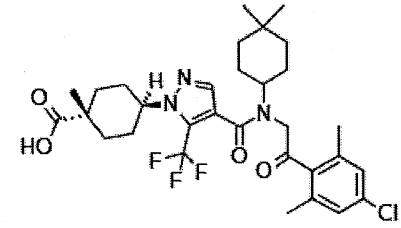
ví dụ	cấu trúc	tên
236		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
237		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
238		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
239		axit trans-4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
240		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo(2.2.2)octan-1-cacboxylic
241		axit 4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-(2-oxo-2-(2,4,6- triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo(2.2.2)octan-1-cacboxylic
242		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

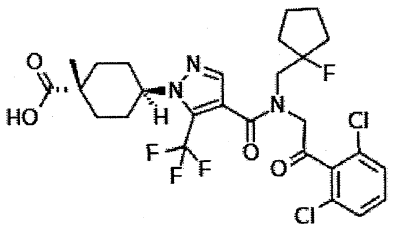
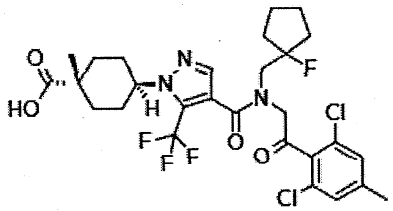
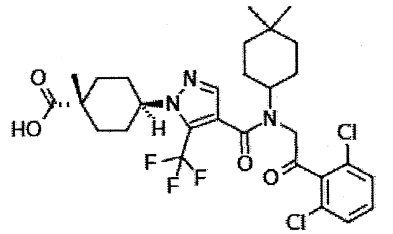
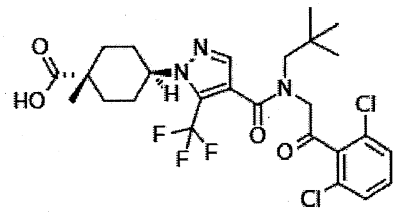
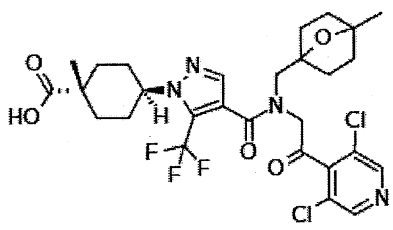
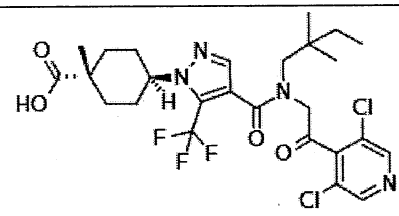
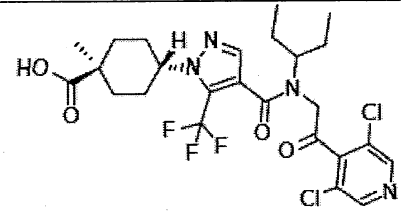
ví dụ	cấu trúc	tên
243		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
244		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
245		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
246		axit 4-(4-(2,2-dimetylpropyl-(2-oxo-2-(2,4,6- triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
247		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
248		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
249		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

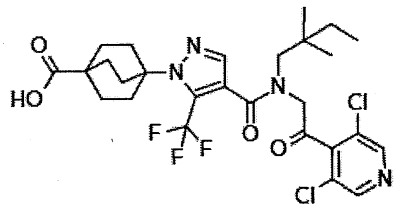
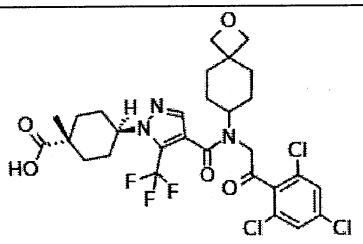
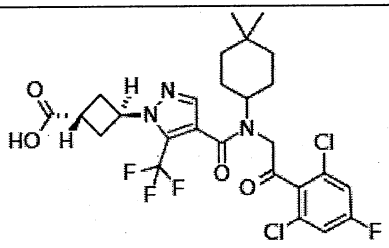
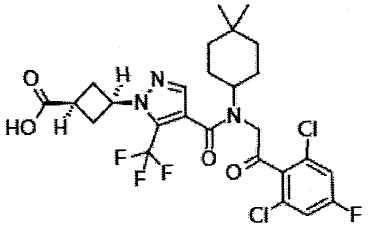
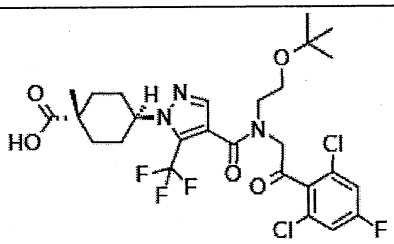
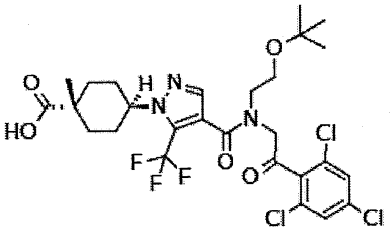
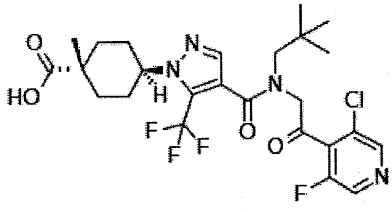
ví dụ	cấu trúc	tên
250		axit trans-4-(4-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl- (2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
251		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
252		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
253		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
254		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
255		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
256		axit 4-(4-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl-(2-oxo- 2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

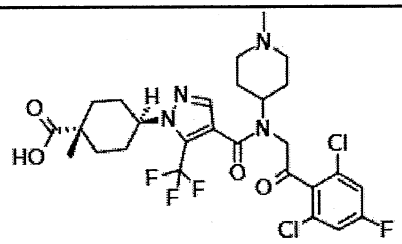
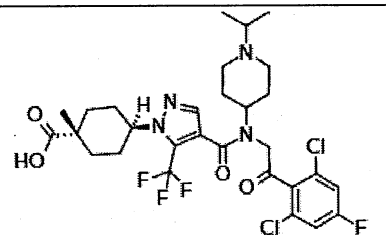
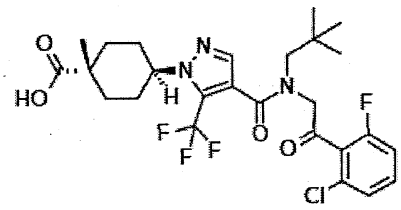
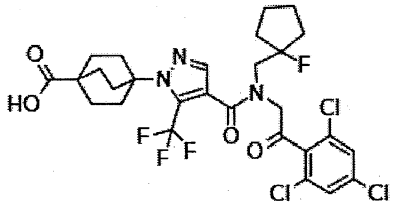
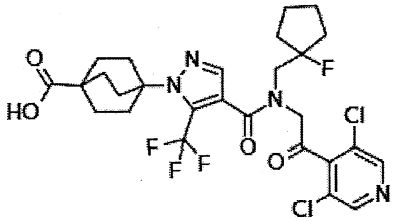
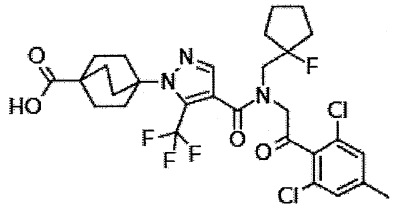
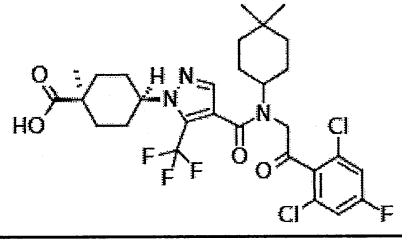
ví dụ	cấu trúc	tên
257		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
258		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)- 2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
259		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)-((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
260		axit trans-4-(4-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
261		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
262		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1- cacboxylic
263		axit 4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)- 2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

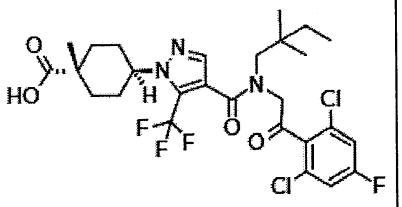
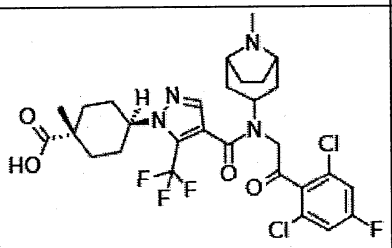
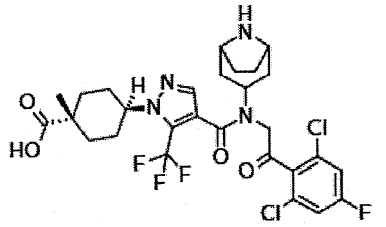
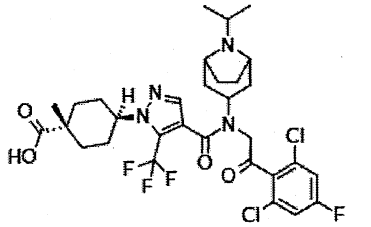
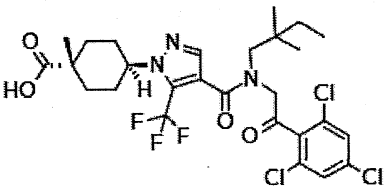
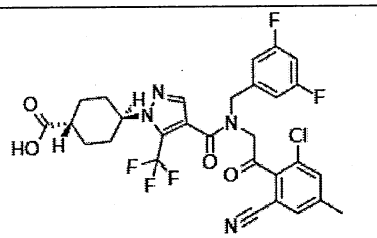
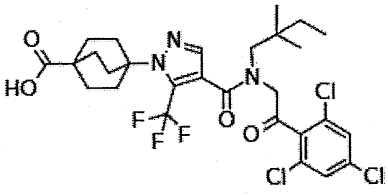
ví dụ	cấu trúc	tên
264		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1R,3r,5S)-6,6-dimetyl-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
265		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
266		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
267		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-4-bixyclo[2.2.1]heptanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
268		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
269		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-dimetylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
270		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(triflometyl)phenyl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

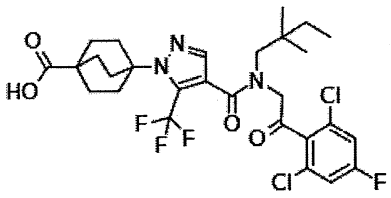
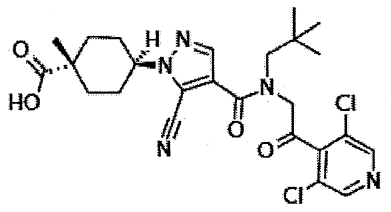
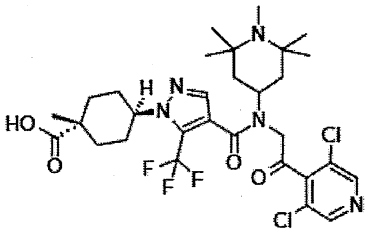
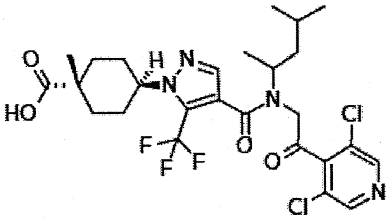
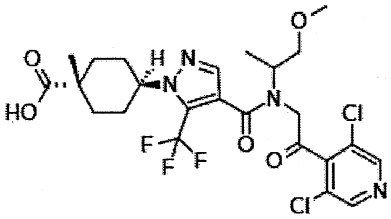
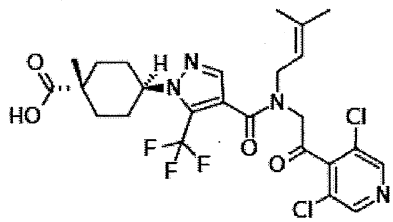
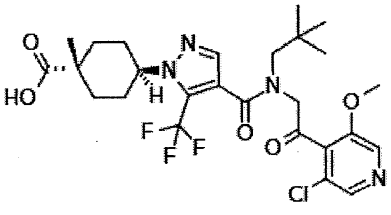
ví dụ	cấu trúc	tên
271		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
272		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
273		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(diflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
274		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-4-bixyclo[2.2.1]heptanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
275		axit trans-4-(4-((1-metyl-4-bixyclo[2.2.1]heptanyl)metyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
279		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-dimetylphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
280		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-2,6-dimetylphenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

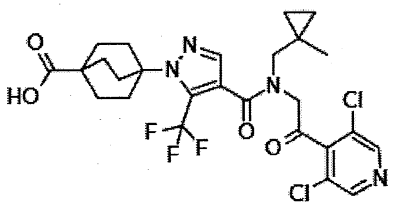
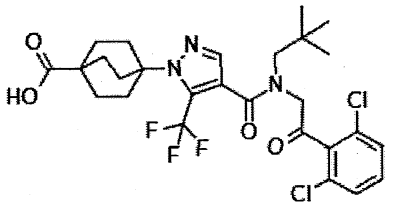
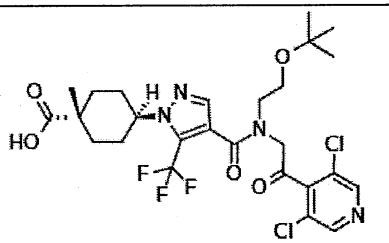
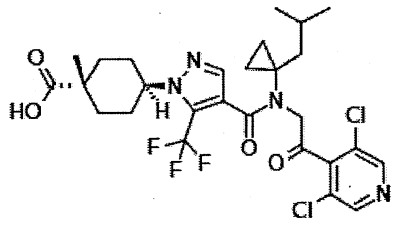
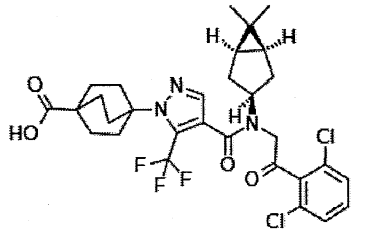
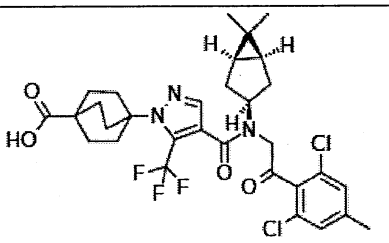
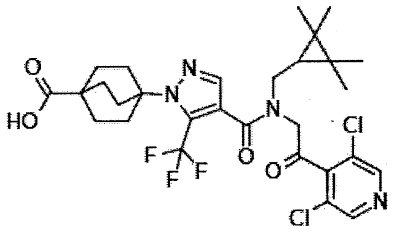
ví dụ	cấu trúc	tên
281		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
282		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
283		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
284		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
285		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
286		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
287		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-pentan-3-ylcarbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

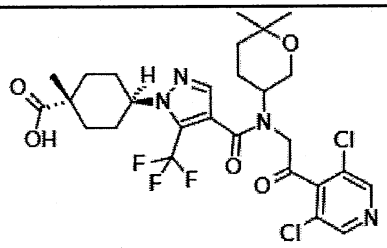
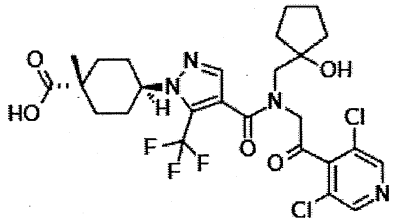
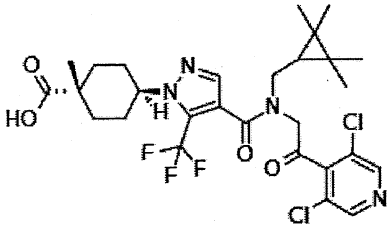
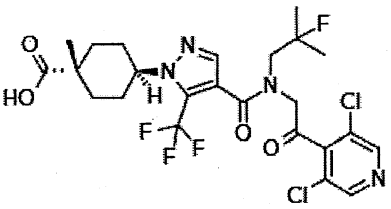
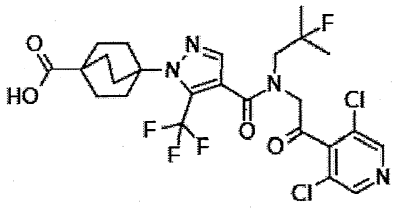
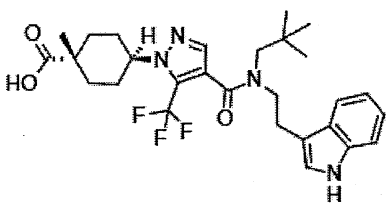
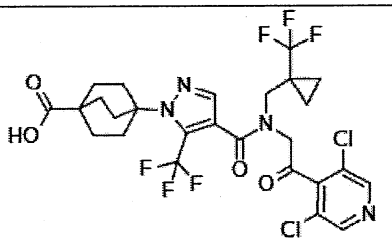
ví dụ	cấu trúc	tên
288		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
289		axit trans-1-metyl-4-(4-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7- yl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
290		axit trans-3-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-cacboxylic
291		axit cis-3-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclobutan-1-cacboxylic
292		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
293		axit trans-1-metyl-4-(4-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
294		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)- 2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

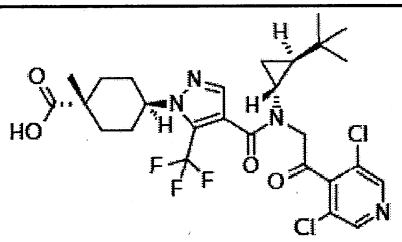
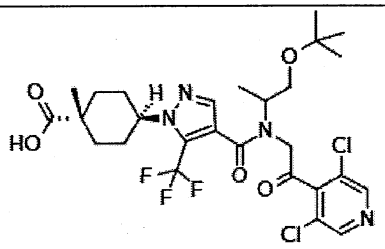
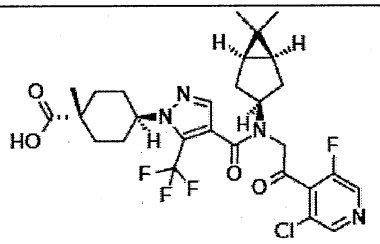
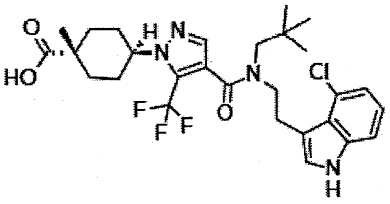
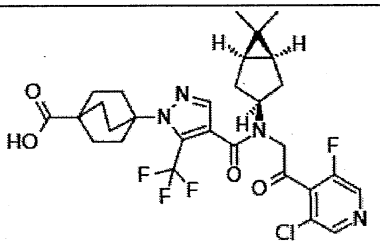
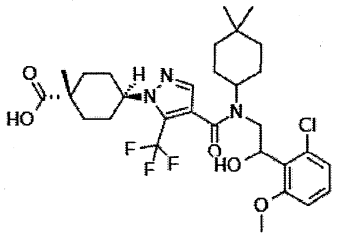
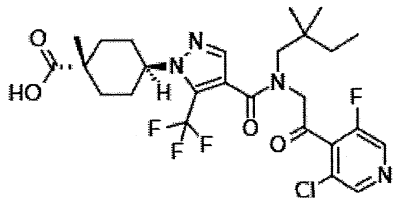
ví dụ	cấu trúc	tên
295		axit axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(1-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
296		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(1-propan-2-ylpiperidin-4-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
297		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
298		axit 4-(4-((1-floxyclopentyl)metyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
299		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
300		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
301		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

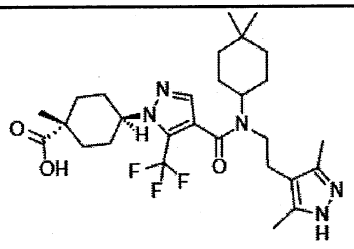
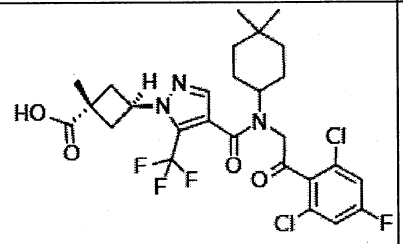
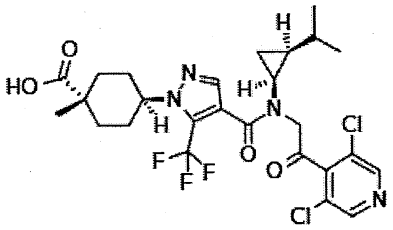
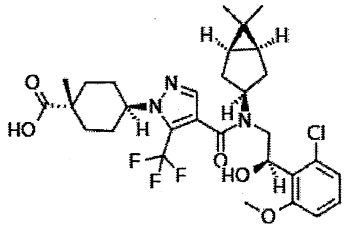
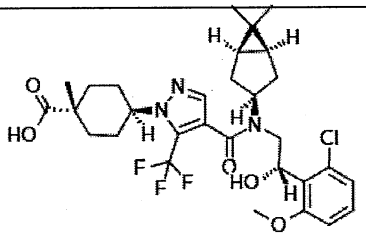
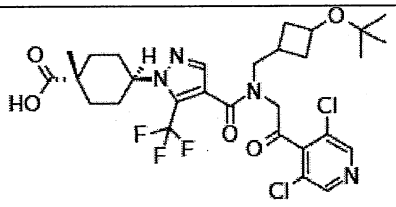
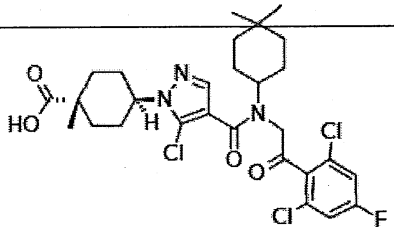
ví dụ	cấu trúc	tên
302		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
303		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
304		axit trans-4-(4-(8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl-(2- (2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexan-1-cacboxylic
305		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(8-propan-2-yl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
306		axit trans-4-(4-(2,2-dimetylbutyl-(2-oxo-2-(2,4,6-triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
307		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-cyano-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-((3,5-diflophenyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan-1-cacboxylic
308		axit 4-(4-(2,2-dimetylbutyl-(2-oxo-2-(2,4,6- triclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

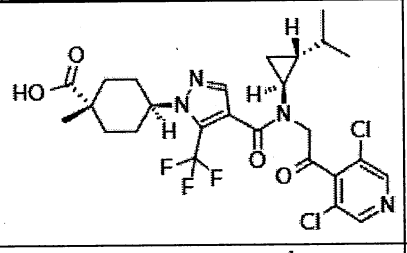
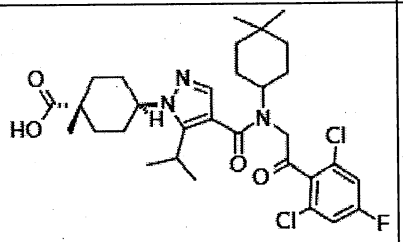
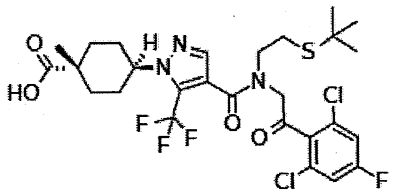
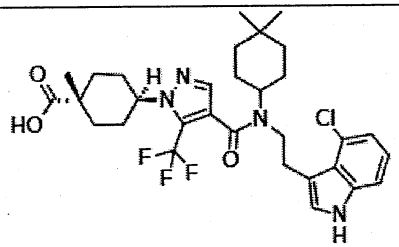
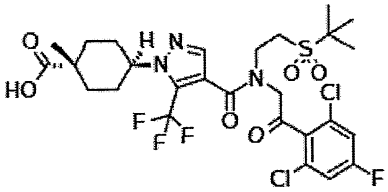
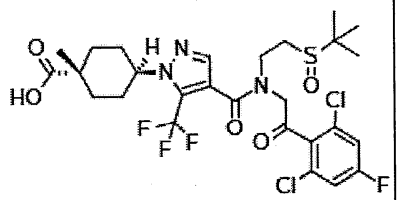
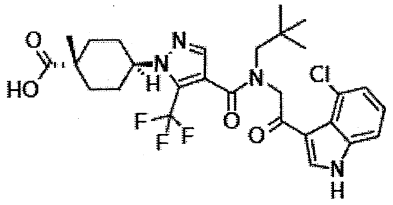
ví dụ	cấu trúc	tên
309		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
310		axit trans-4-(5-cyano-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
311		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
312		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(4-metylpentan-2-yl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
313		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(1-methoxypropan-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
314		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(3-metylbut-2-enyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
315		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-methoxypyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

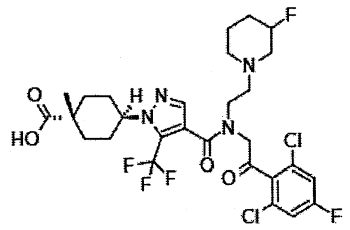
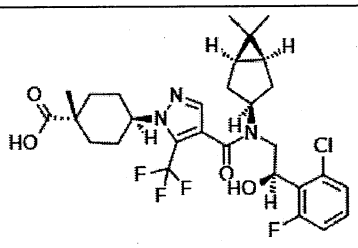
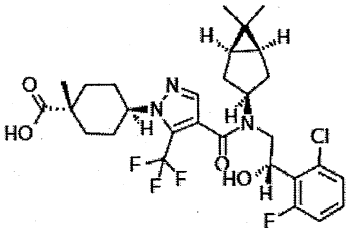
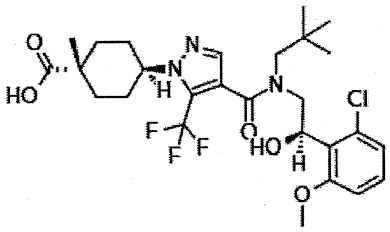
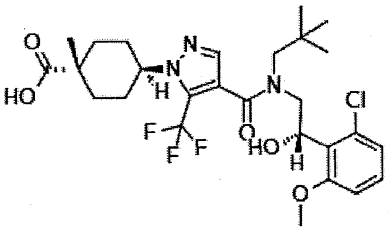
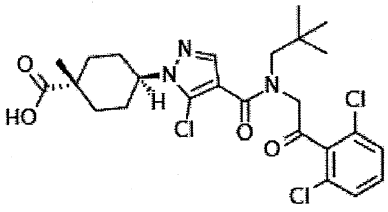
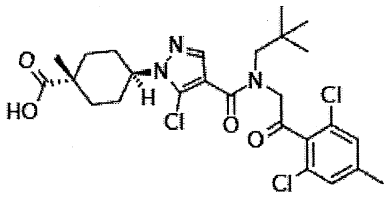
ví dụ	cấu trúc	tên
316		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
317		axit 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
318		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(2-((2-metylpropan-2-yl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
319		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(1-(2-metylpropyl)xyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
320		axit 4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
321		axit 4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
322		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((2,2,3,3-tetrametylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

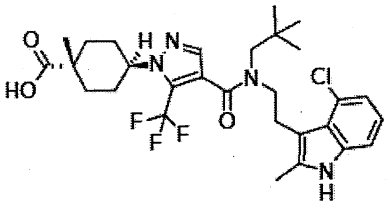
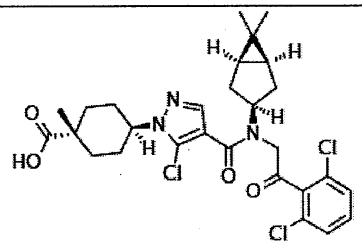
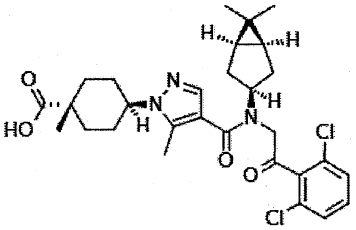
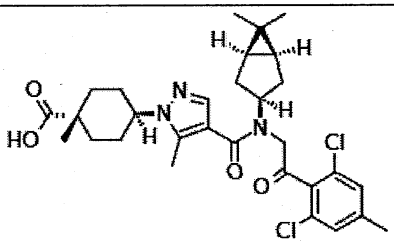
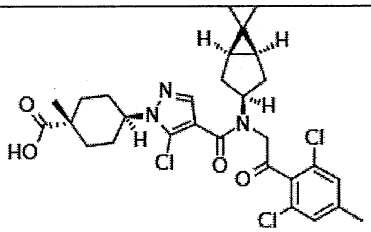
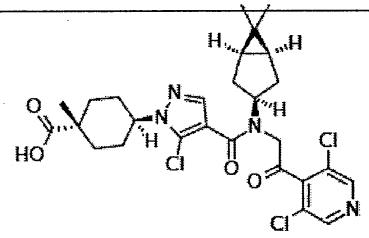
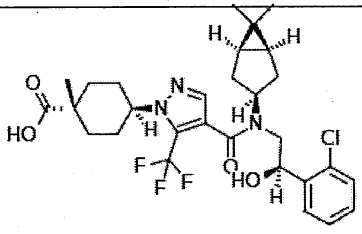
ví dụ	cấu trúc	tên
323		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(6,6-dimetyloxan-3-yl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
324		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1-hydroxyxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
325		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((2,2,3,3-tetrametylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
326		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
327		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic
328		axit trans-4-(4-(2,2-dimetylpropyl-(2-(1H-indol- 3-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
329		axit 4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)pyrazol-1- yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-cacboxylic

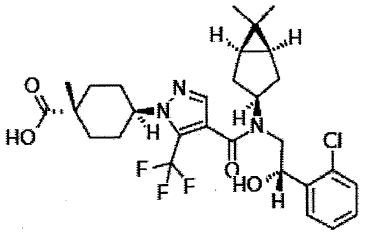
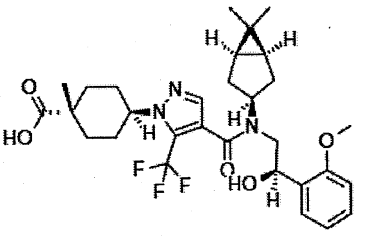
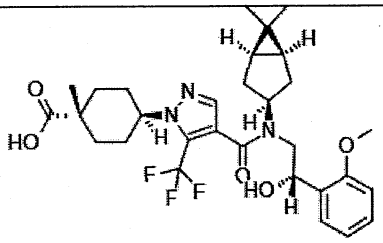
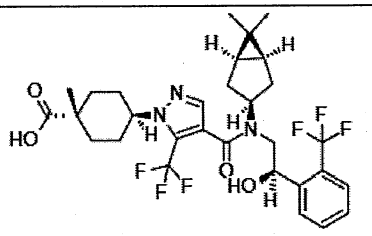
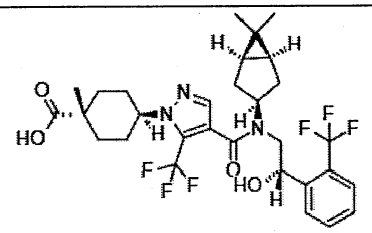
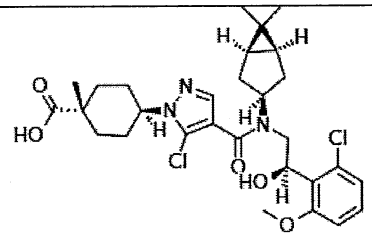
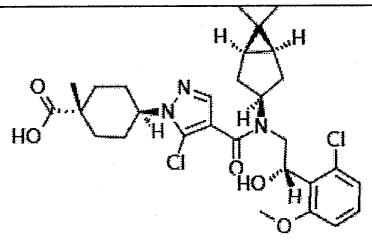
ví dụ	cấu trúc	tên
331		axit trans-4-(4-(((1R,2S)-2-tert-butylxyclopropyl)-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
332		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-(1-((2-metylpropan-2-yl)oxy)propan-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
333		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
334		axit trans-4-(4-(2-(4-clo-1H-indol-3-yl)etyl-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
335		axit 4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo(2.2.2)octan-1-cacboxylic
336		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
337		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

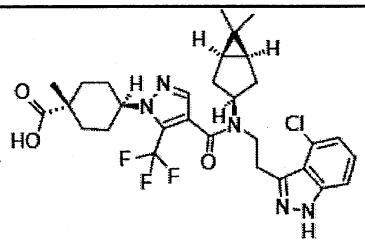
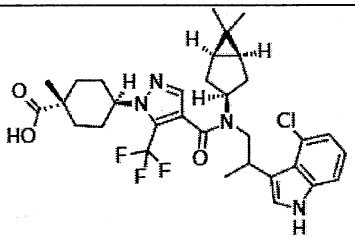
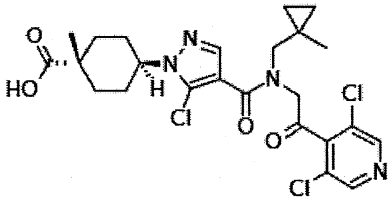
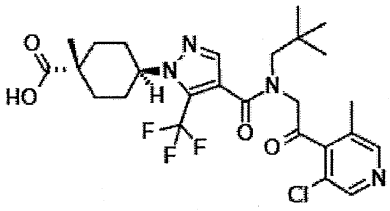
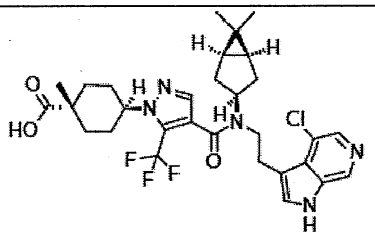
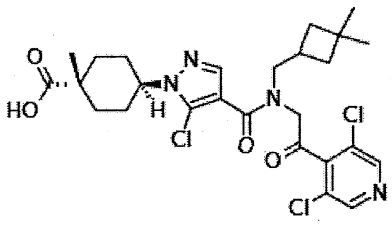
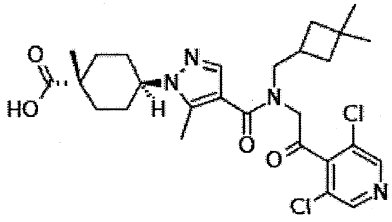
ví dụ	cấu trúc	tên
338		axit trans-4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)-(2-(3,5- dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexan-1-cacboxylic
339		axit trans-3-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclobutan-1-cacboxylic
340		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1S,2S)-2-propan-2-ylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
341		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
342		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-jmethoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
344		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((3-((2-metylpropan-2-yl)oxy)xyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
345		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

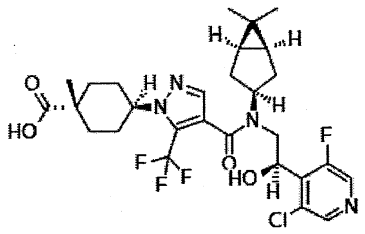
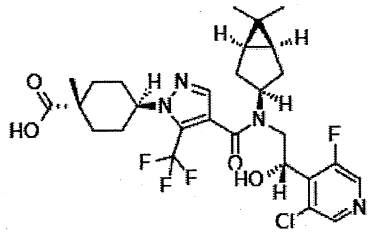
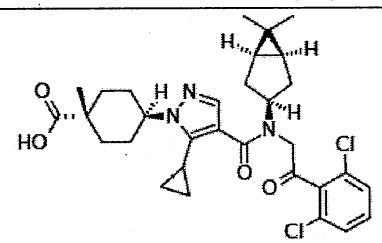
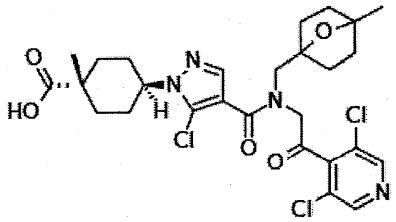
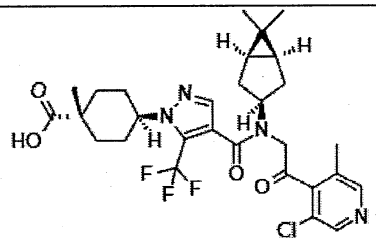
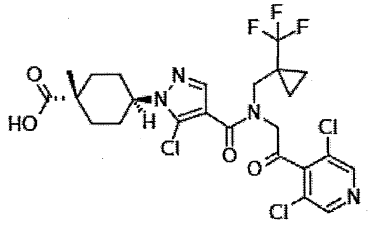
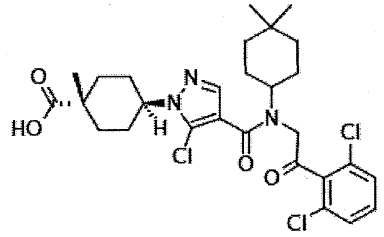
ví dụ	cấu trúc	tên
346		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2- oxoetyl)-((1S,2R)-2-propan-2-ylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
347		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-propan-2-ylpyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
348		axit trans-4-(4-(2-tert-butylsulfanyletyl-(2-(2,6- diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexan-1-cacboxylic
349		axit trans-4-(4-(2-(4-clo-1H-indol-3-yl)etyl-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
350		axit trans-4-(4-(2-tert-butylsulfonyletyl-(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
351		axit trans-4-(4-(2-tert-butylsulfinyletyl-(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
352		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indol-3-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

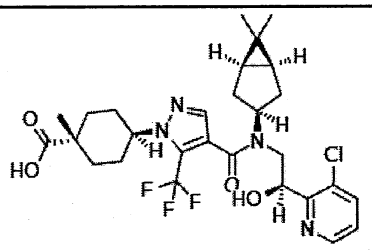
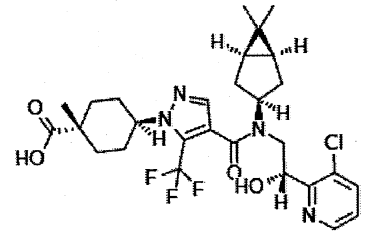
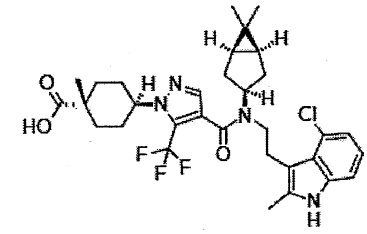
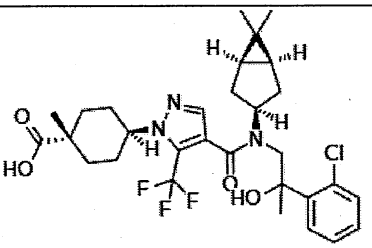
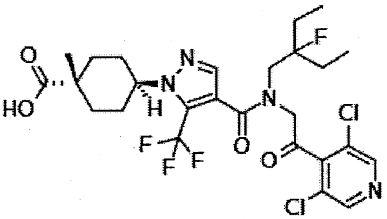
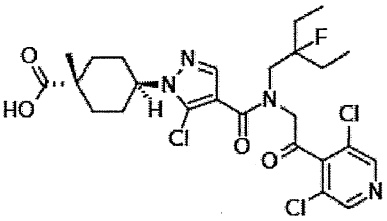
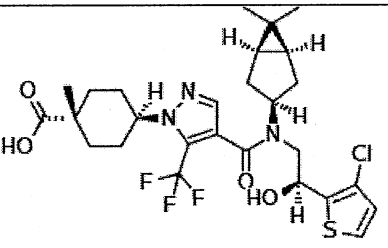
ví dụ	cấu trúc	tên
353		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)- 2-oxoetyl)-(2-(3-flopiperidin-1-yl)etyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexan-1-cacboxylic
354		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
355		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
356		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
357		axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
358		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclophenyl)- 2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
359		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

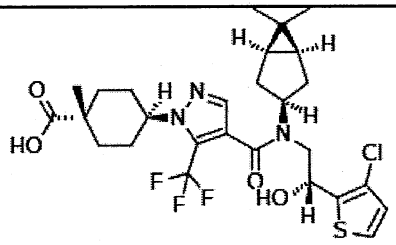
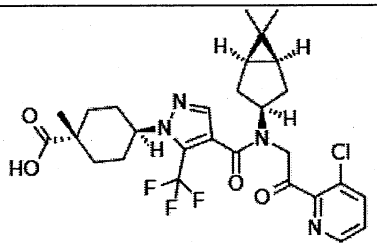
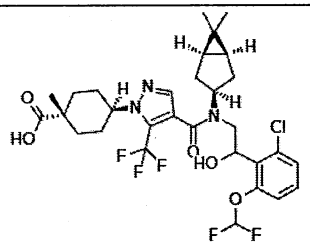
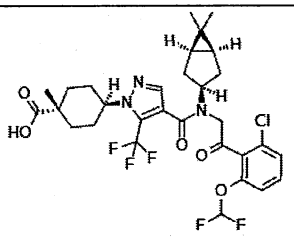
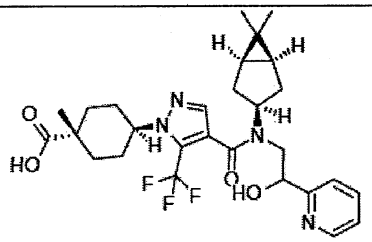
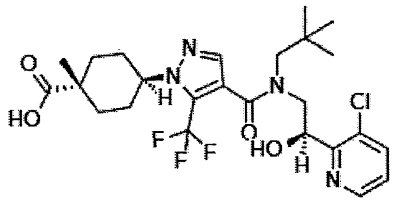
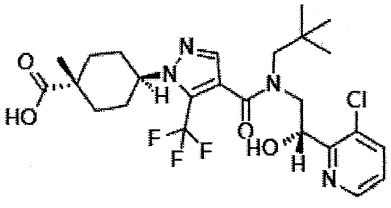
ví dụ	cấu trúc	tên
360		axit trans-4-(4-(2-(4-clo-2-metyl-1H-indol-3-yl)etyl-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
363		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
364		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
365		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
366		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
367		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
368		axit trans-4-(4-((2-(2-clophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

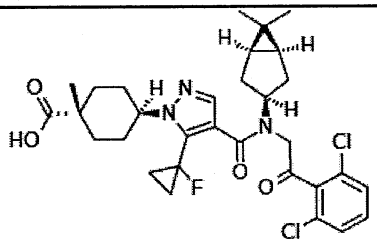
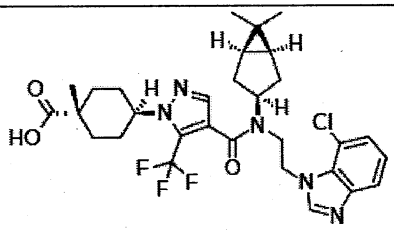
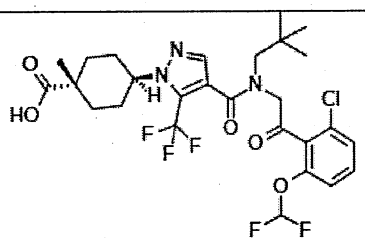
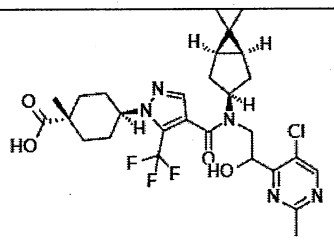
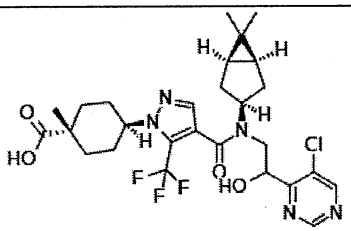
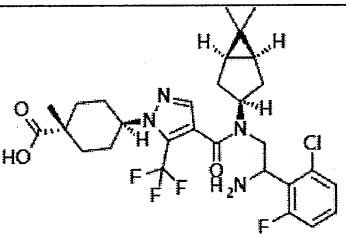
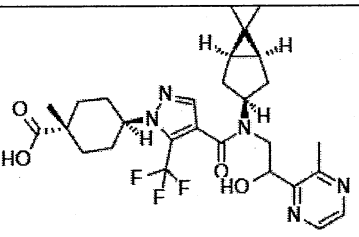
ví dụ	cấu trúc	tên
369		axit trans-4-(4-((2-(2-clophenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
370		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
371		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy- 2-(2-methoxyphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
372		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy-2-(2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
373		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy-2-(2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
374		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
375		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2-clo-6-methoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

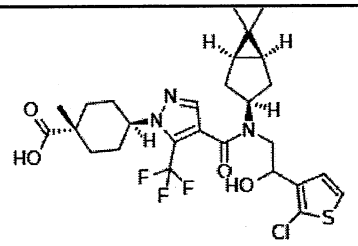
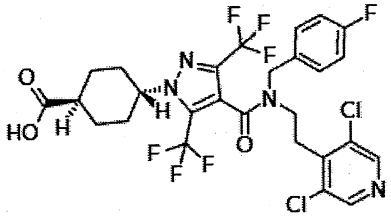
ví dụ	cấu trúc	tên
376		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indazol-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
377		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-indol-3-yl)propyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
378		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)pyrazol -1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
379		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-metylpyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
380		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-1H-pyrrolo(2,3-c)pyridin-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
381		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)pyrazo 1-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
382		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-metylpyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

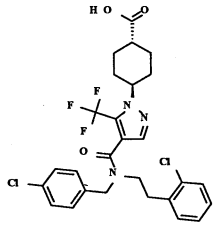
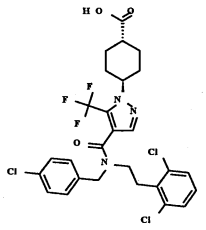
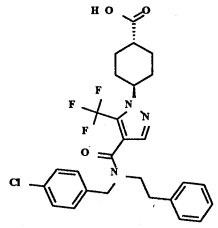
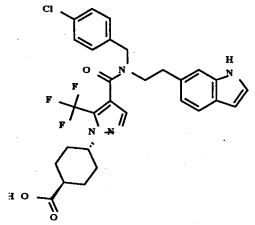
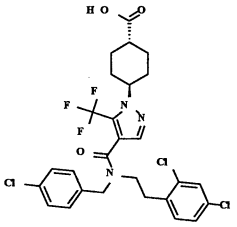
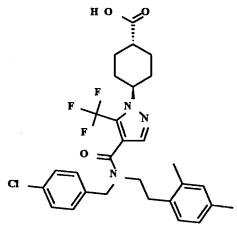
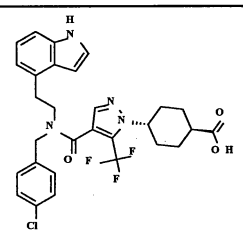
ví dụ	cấu trúc	tên
383		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
384		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-flopyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
385		axit trans-4-(5-xyclopropyl-4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
386		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-4-yl)metyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
387		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-5-metylpyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
388		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
389		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(2,6-diclophenyl)- 2-oxoetyl)-(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

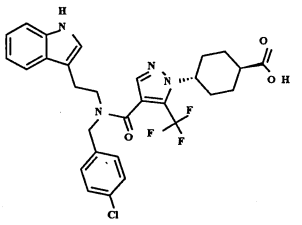
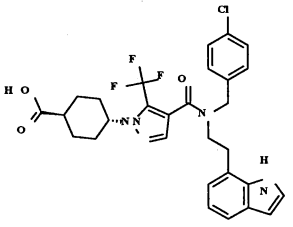
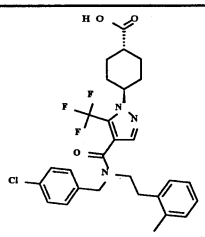
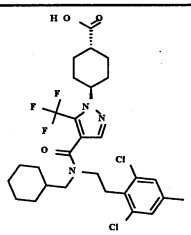
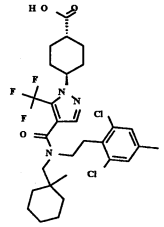
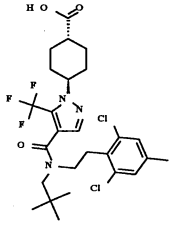
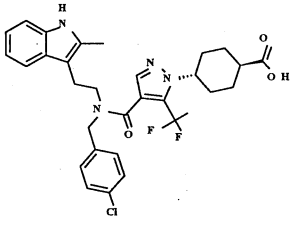
ví dụ	cấu trúc	tên
390		axit trans-4-(4-((2-(3-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
391		axit trans-4-(4-((2-(3-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
392		axit trans-4-(4-((2-(4-clo-2-metyl-1H-indol-3-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
393		axit trans-4-(4-((2-(2-clophenyl)-2-hydroxypropyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
394		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2-etyl-2-flobutyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
395		axit trans-4-(5-clo-4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)-(2-etyl-2-flobutyl)carbamoyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
396		axit trans-4-(4-((2-(3-clothiophen-2-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

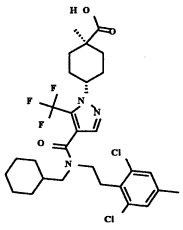
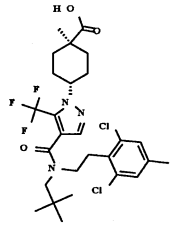
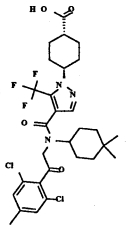
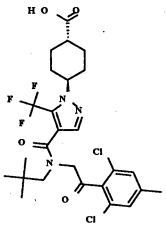
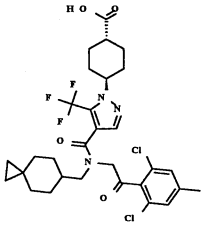
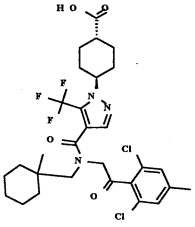
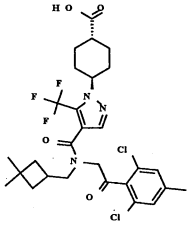
ví dụ	cấu trúc	tên
397		axit trans-4-(4-((2-(3-clothiophen-2-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
398		axit trans-4-(4-((2-(3-clopyridin-2-yl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
399		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(diflomethoxy)phenyl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
400		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(diflomethoxy)phenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
401		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
402		axit trans-4-(4-((2-(3-clopyridin-2-yl)-2- hydroxyetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
403		axit trans-4-(4-((2-(3-clopyridin-2-yl)-2- hydroxyetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic

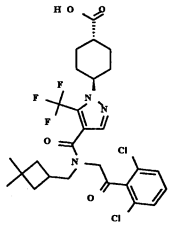
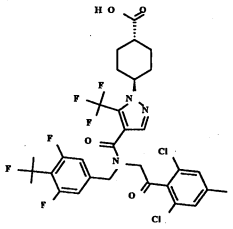
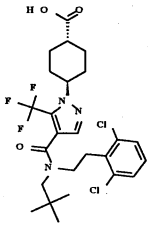
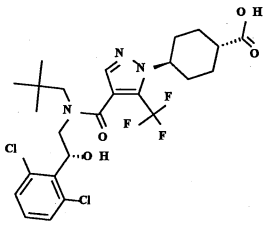
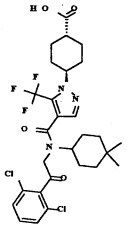
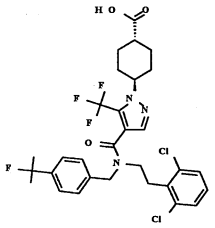
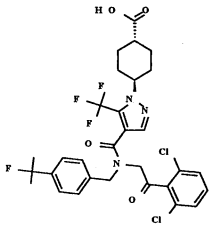
ví dụ	cấu trúc	tên
404		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)- 5-(1-floxyclopropyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
405		axit trans-4-(4-((2-(7-clo-1H-benzo(d)imidazol-1-yl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
406		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-(diflomethoxy)phenyl)-2-oxoetyl)-(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexan-1-cacboxylic
407		axit trans-4-(4-((2-(5-clo-2-metylpyrimidin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
408		axit trans-4-(4-((2-(5-clopyrimidin-4-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
409		axit trans-4-(4-((2-amin-2-(2-clo-6-flophenyl)etyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
410		axit trans-4-(4-(((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)(2-hydroxy-2-(3-metylpyrazin-2-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

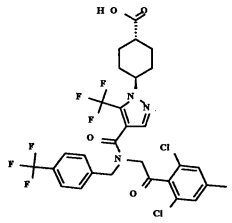
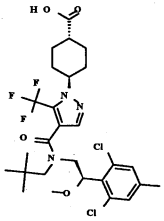
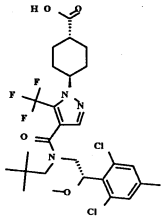
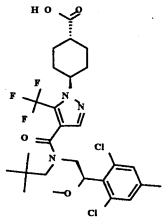
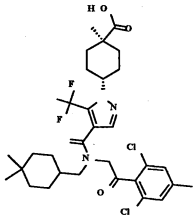
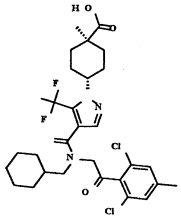
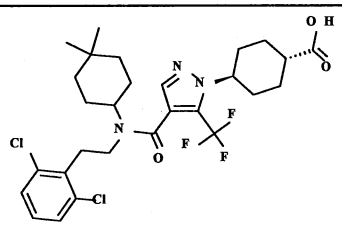
ví dụ	cấu trúc	tên
411		axit trans-4-(4-((2-(2-clothiophen-3-yl)-2-hydroxyetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
412		axit trans-4-(4-(2-(3,5-diclopyridin-4-yl)etyl-((4-flophenyl)metyl)carbamoyl)-3,5-bis(triflometyl)pyrazol-1-yl)xyclohexan- 1-cacboxylic

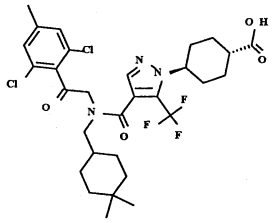
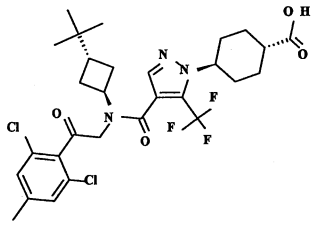
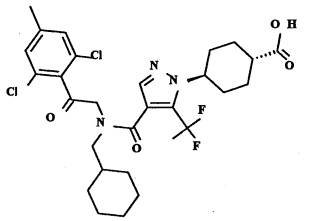
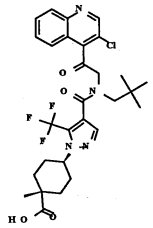
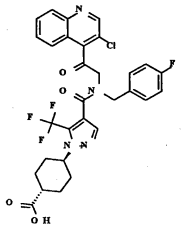
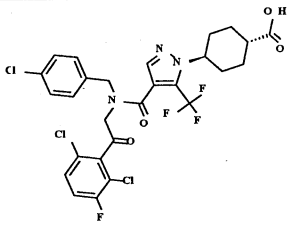
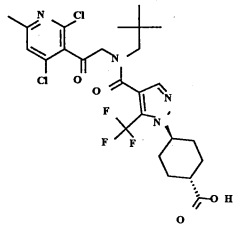
ví dụ	cấu trúc	tên
500		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2-clophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
501		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2,6-diclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
502		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-phenyletyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
503		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(1H-indol-6-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
504		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2,4-diclophenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
505		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2,4-dimetylphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
506		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(1H-indol-4-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

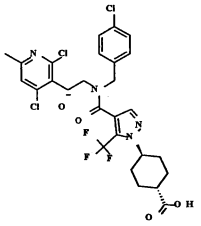
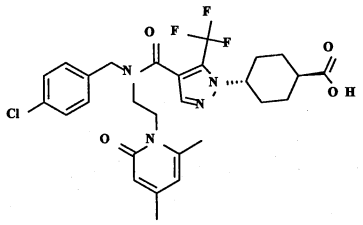
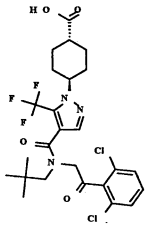
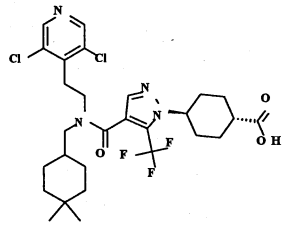
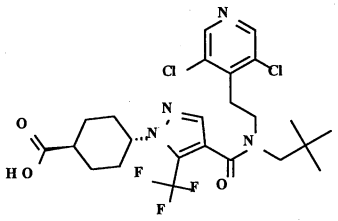
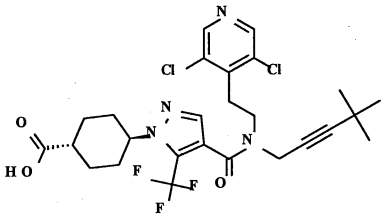
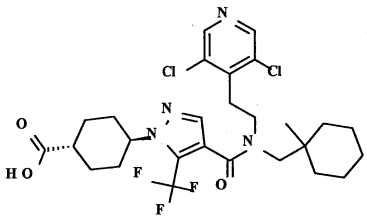
507		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(1H-indol-3-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
508		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(1H-indol-7-yl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
509		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2-metylphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
510		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,6-diclo-4- metylphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
511		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)etyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
512		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
513		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2- metyl-1H-indol-3-yl)etyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

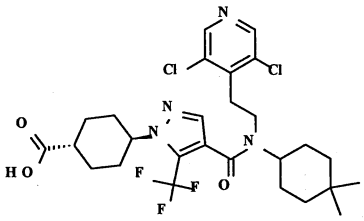
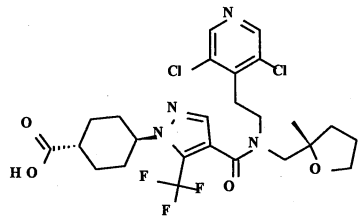
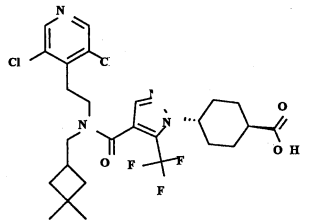
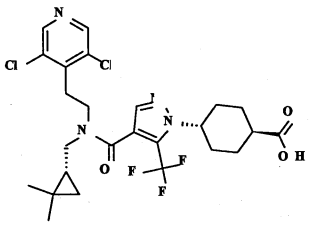
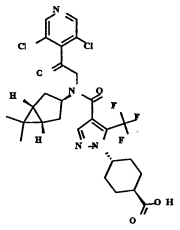
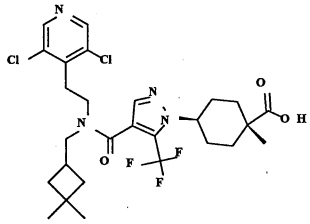
514		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,6-diclo-4- metylphenyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
515		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
516		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
517		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
518		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]oct-6-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
519		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
520		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

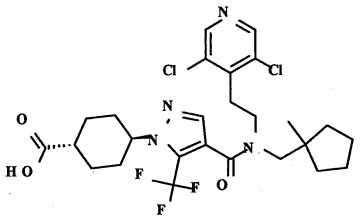
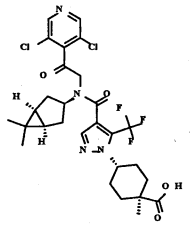
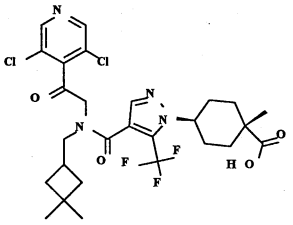
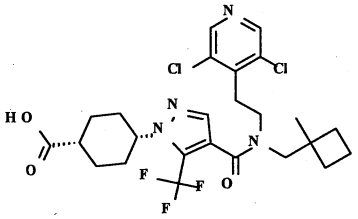
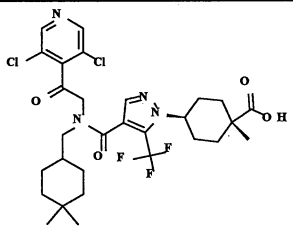
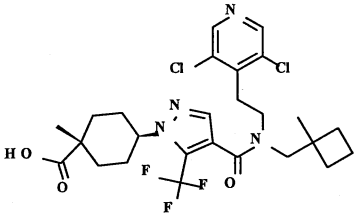
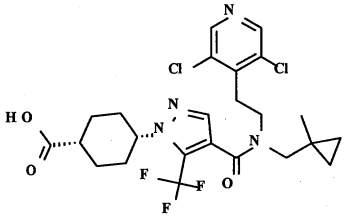
521		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
522		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(3,5- diflo-4-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
523		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
524		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
525		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
526		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)etyl)(4-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
527		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(4-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

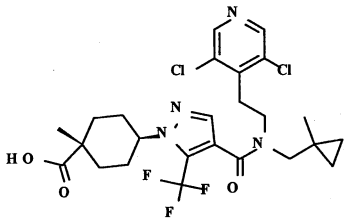
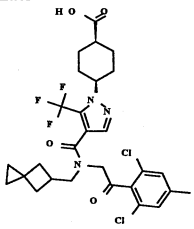
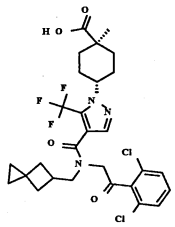
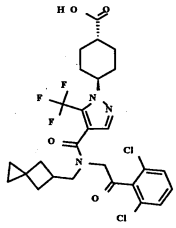
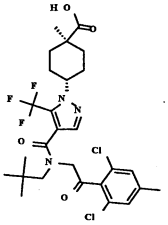
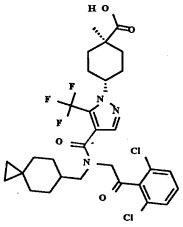
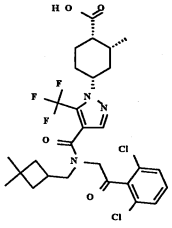
528		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(4-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
529		axit trans-4-(4-(((2R/S)-2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-methoxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
530		axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-methoxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
531		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-methoxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
532		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
533		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
534		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)etyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

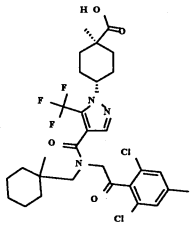
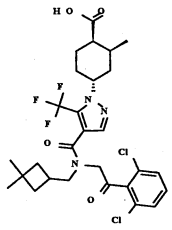
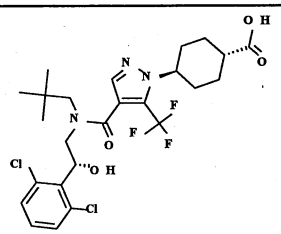
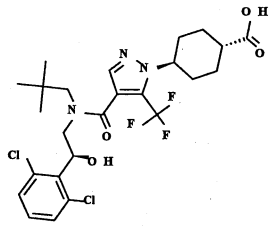
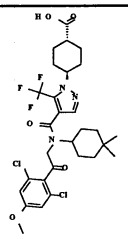
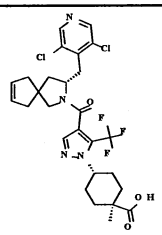
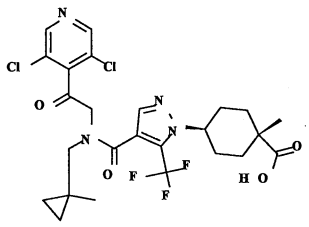
535		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
536		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(trans-3-(2-metyl-2-propanyl)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
537		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
538		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-4-quinolinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
539		axit trans-4-(4-((2-(3-clo-4-quinolinyl)-2-oxoetyl)(4- flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
541		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
542		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

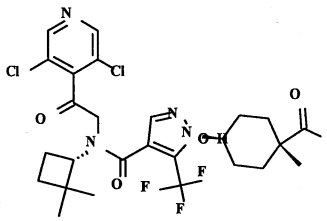
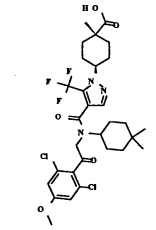
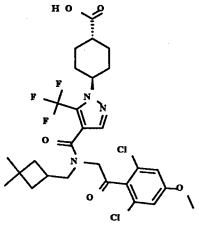
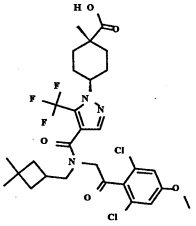
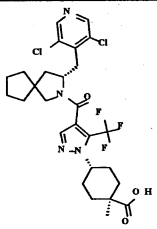
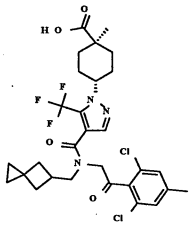
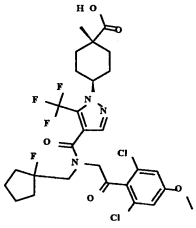
543		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(2,4-diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
544		axit trans-4-(4-((4-clobenzyl)(2-(4,6-dimetyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
545		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
546		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
547		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
548		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(4,4-dimetyl-2-pentyn- 1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
549		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

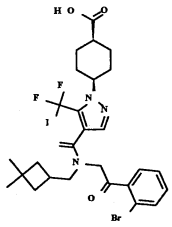
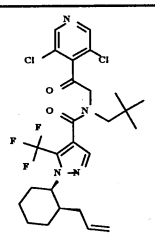
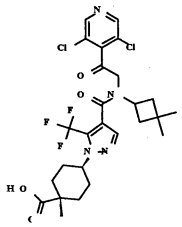
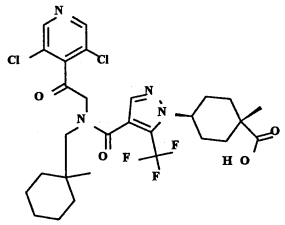
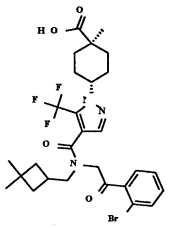
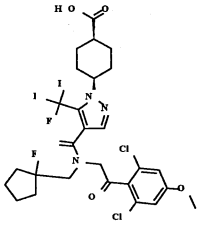
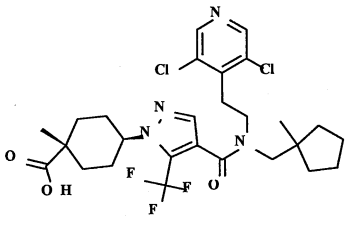
550		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
552		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
553		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
554		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((1R)-2,2-dimetylxyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
555		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R,3s,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
556		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

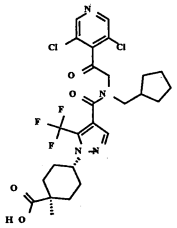
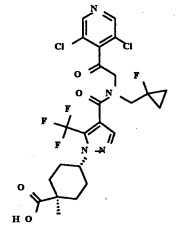
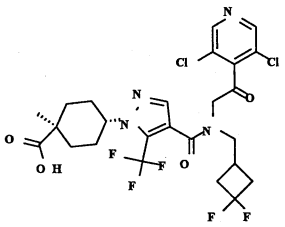
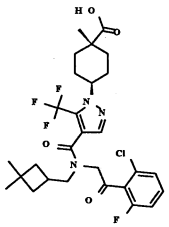
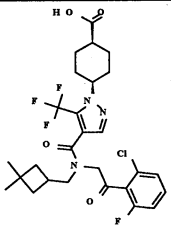
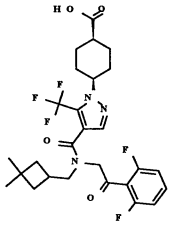
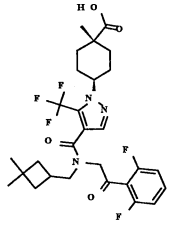
557		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
558		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
559		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
560		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
561		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
562		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
563		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

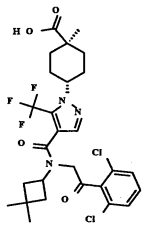
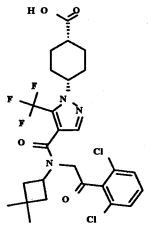
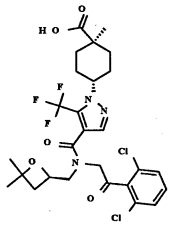
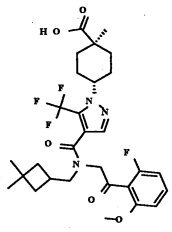
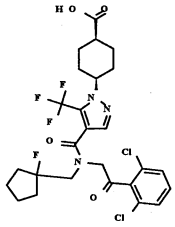
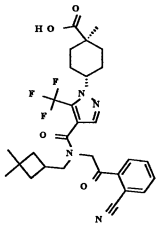
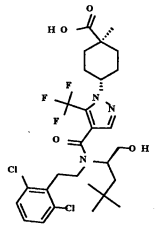
564		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
565		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.3]hex-5-ylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
566		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.3]hex-5-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
567		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.3]hex-5-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
568		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
569		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]oct-6-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
570		axit (1S,2R,4R)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

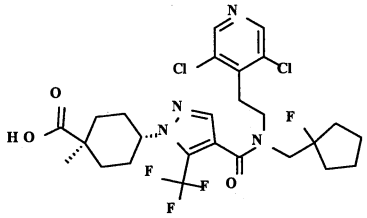
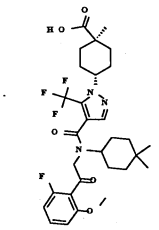
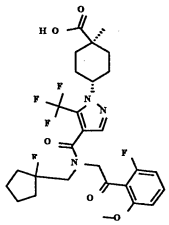
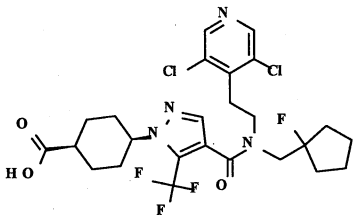
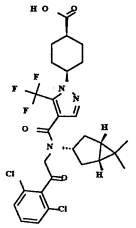
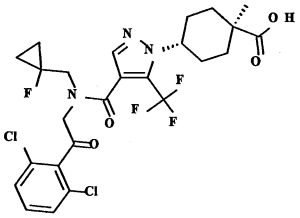
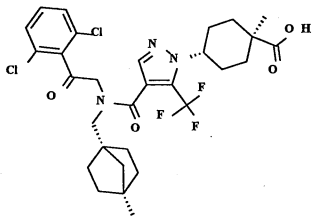
571		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
572		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
573		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
574		axit trans-4-(4-(((2S)-2-(2,6-diclophenyl)-2-hydroxyetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
575		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
576		axit trans-4-(4-(((3R)-3-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non- 7-en-2-yl)cacbonyl)-5-(triflometyl)- 1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
577		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

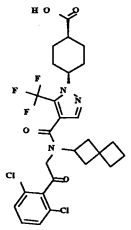
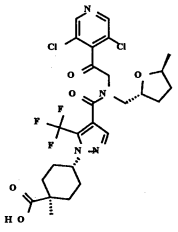
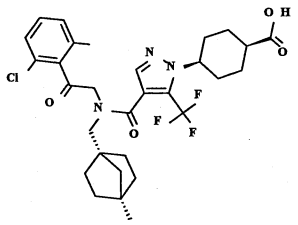
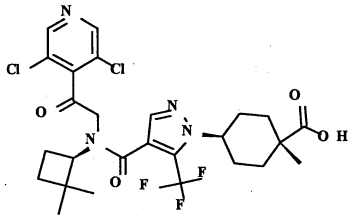
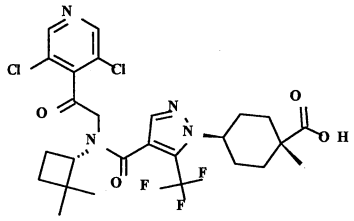
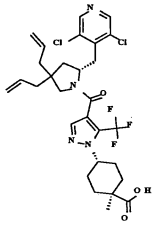
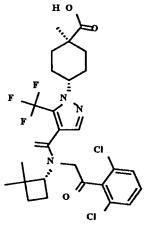
578		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
579		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
580		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
581		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
582		axit trans-4-(4-(((3R)-3-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non- 2-yl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
583		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.3]hex-5-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
584		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

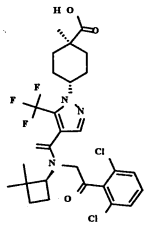
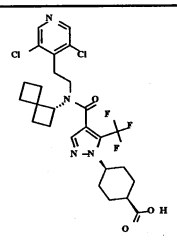
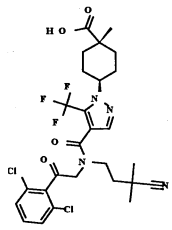
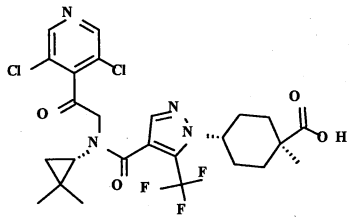
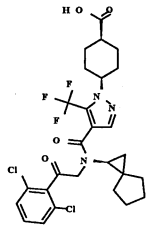
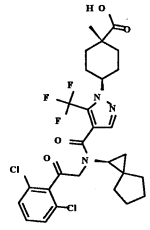
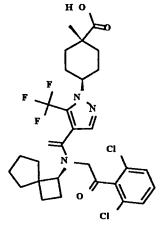
585		axit cis-4-(4-((2-(2-bromophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
586		N-(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2- oxoetyl)-N-(2,2-dimetylpropyl)-1- ((1S,2S)-2-(2-propen-1-yl)xyclohexyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4- carboxamit
587		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
588		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
589		axit trans-4-(4-((2-(2-bromophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
590		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
591		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-metylxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

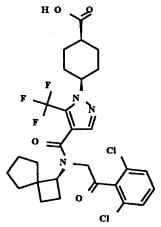
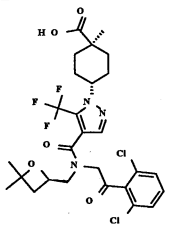
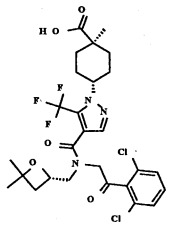
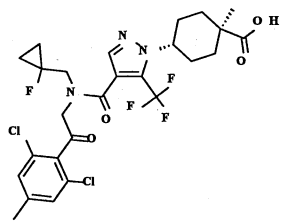
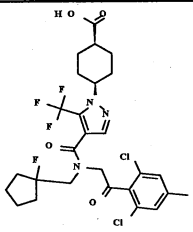
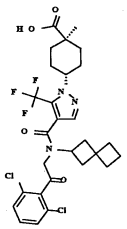
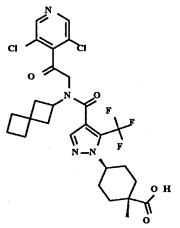
592		axit trans-4-(4-((xyclopentylmetyl)(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
593		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
594		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((3,3-difloxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
595		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6- flophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
596		axit cis-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)- 2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
597		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diflophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
598		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diflophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

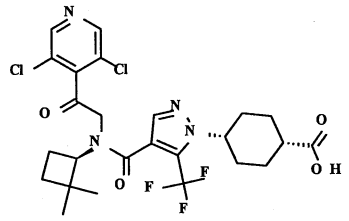
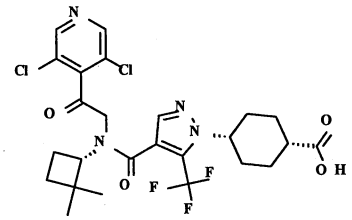
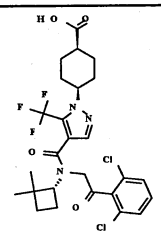
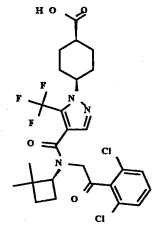
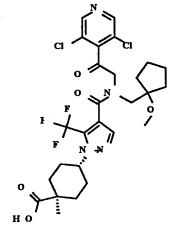
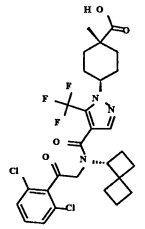
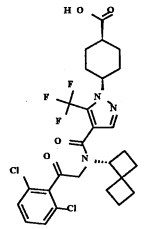
599		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3,3-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
600		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3,3-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
601		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-4,4-dimetyl-2-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
602		axit trans-4-(4-(((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)(2-(2- flo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
603		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
604		axit trans-4-(4-((2-(2-cyanophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
605		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)etyl)((2R)-1-hydroxy- 4,4-dimetyl-2-pentanyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

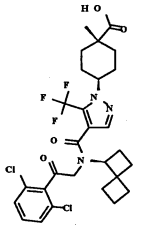
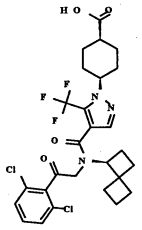
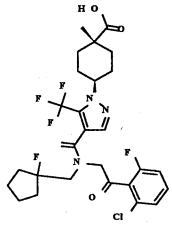
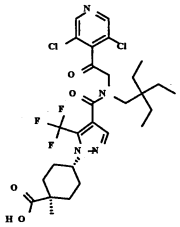
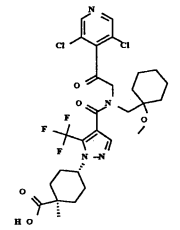
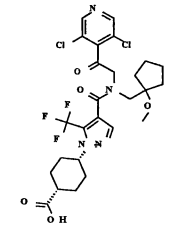
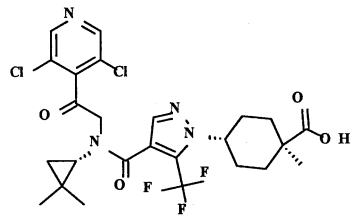
606		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
607		axit trans-4-(4-((4,4-dimetylxyclohexyl)(2-(2-flo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
608		axit trans-4-(4-(((1-floxyclopentyl)metyl)(2-(2-flo-6-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
609		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
610		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
611		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
612		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((1r,4r)-4-metylbixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

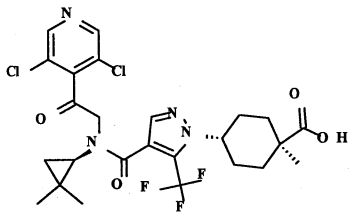
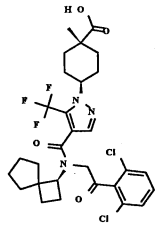
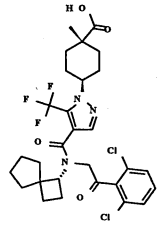
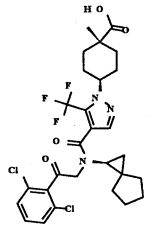
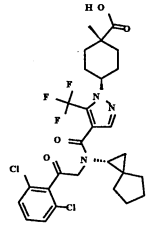
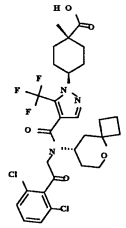
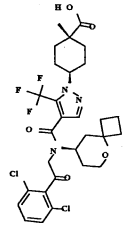
613		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[3.3]hept-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
614		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R,5R)-5-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
615		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((1r,4r)-4-metylbixyclo[2.2.1]hept-1-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
616		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
617		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
618		axit trans-4-(4-(((2R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4,4-di(2-propen-1-yl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
619		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

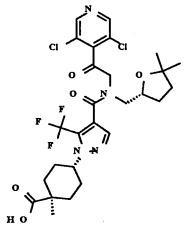
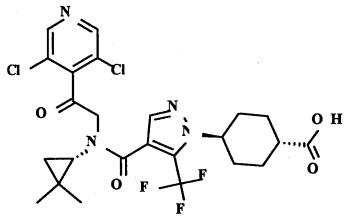
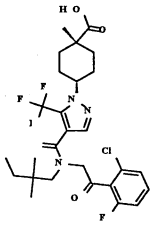
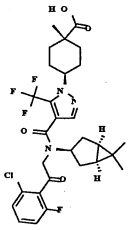
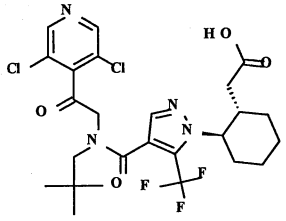
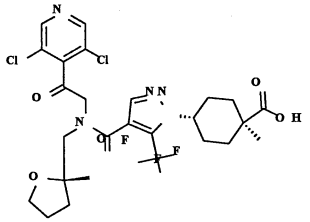
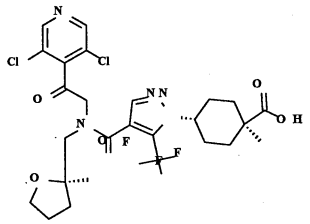
620		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
621		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
622		axit trans-4-(4-((3-cyano-3-metylbutyl)(2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
623		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
624		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
625		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
626		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.4]oct-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

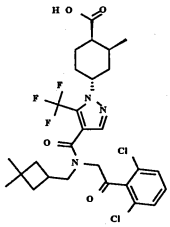
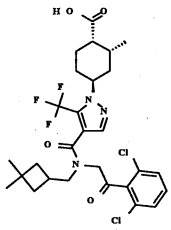
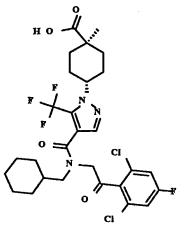
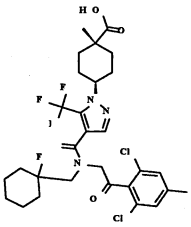
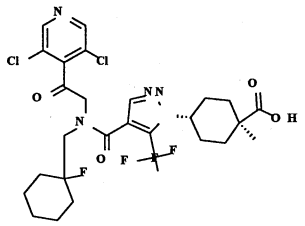
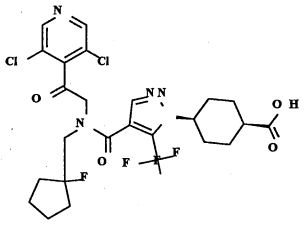
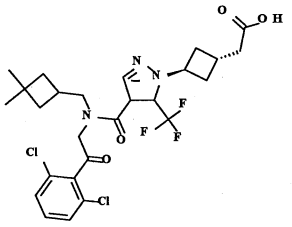
627		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.4]oct-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
628		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-4,4-dimetyl-2-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
629		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-4,4-dimetyl-2-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
630		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
631		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
632		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(spiro[3.3]hept-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
633		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(spiro[3.3]hept-2-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

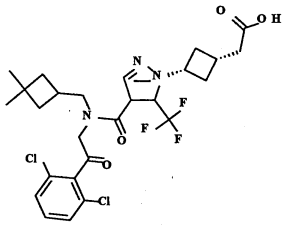
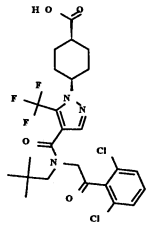
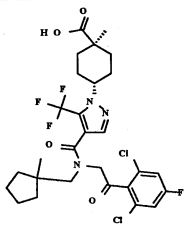
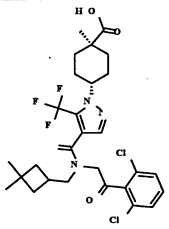
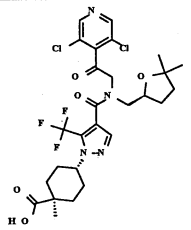
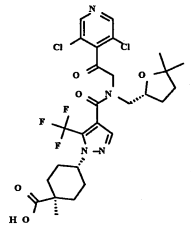
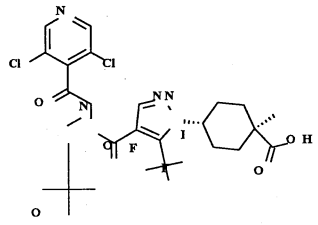
634		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
635		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
636		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
637		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
638		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-methoxyxyclopentyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
639		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
640		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic

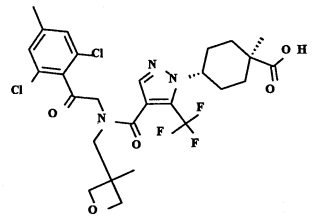
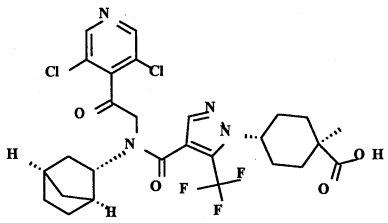
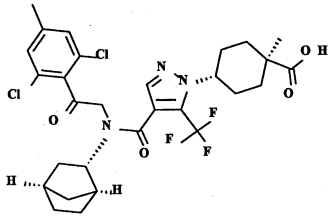
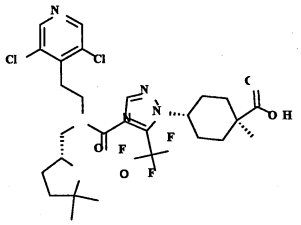
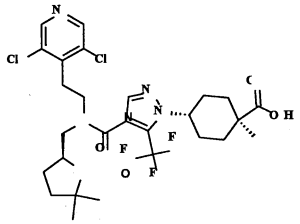
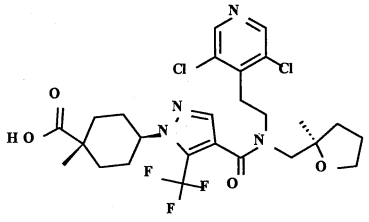
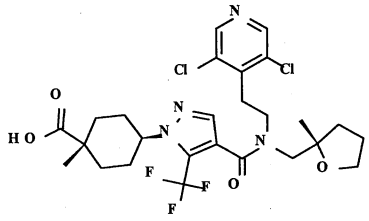
641		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
642		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
643		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
644		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dietylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
645		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-methoxyxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
646		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-methoxyxyclopentyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
647		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

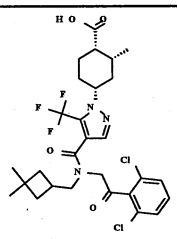
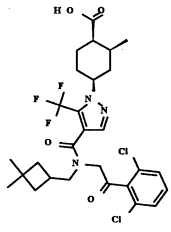
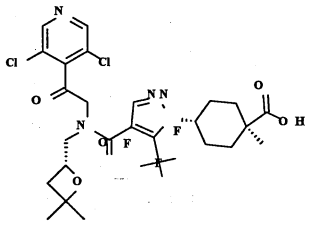
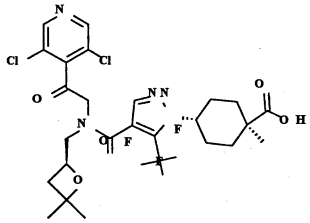
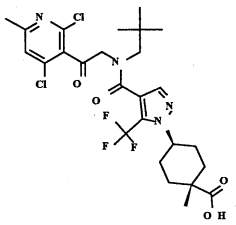
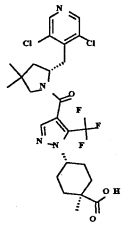
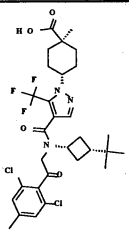
648		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R)-2,2-dimetylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
649		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.4]oct-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
650		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.4]oct-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
651		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
652		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[2.4]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
653		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((8S)-5-oxaspiro[3.5]non-8-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
654		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((8R)-5-oxaspiro[3.5]non-8-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

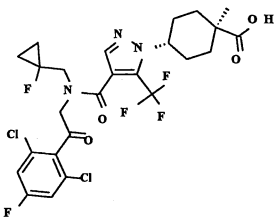
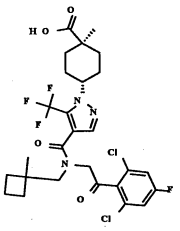
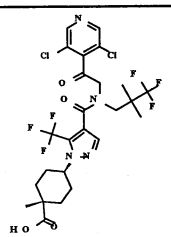
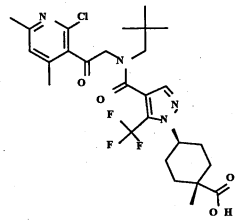
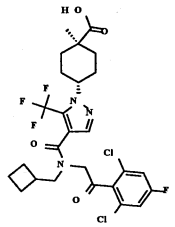
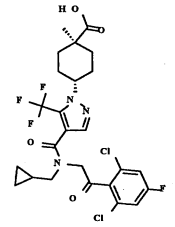
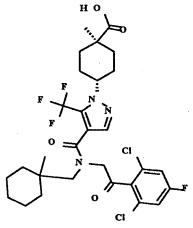
655		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
656		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-2,2-dimetylxyclopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
657		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flophenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
658		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6- flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)- 6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
659		axit ((1S,2R)-2-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
660		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
661		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

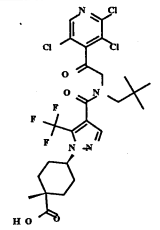
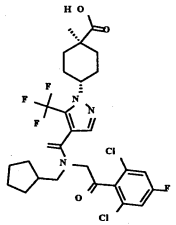
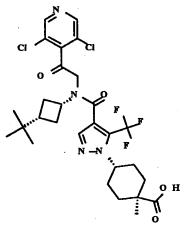
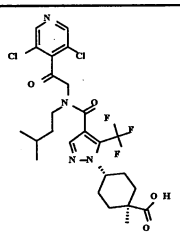
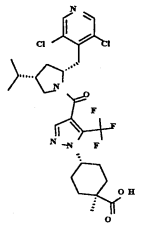
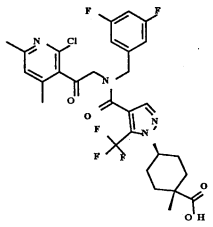
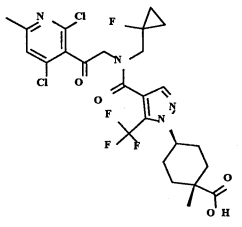
662		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
663		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
664		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
665		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
666		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
667		axit cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
668		axit (trans-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetic

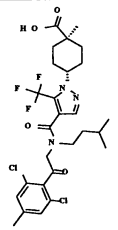
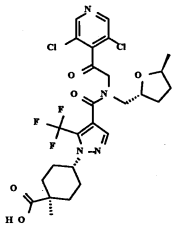
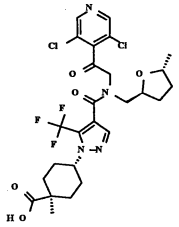
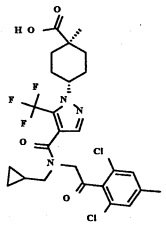
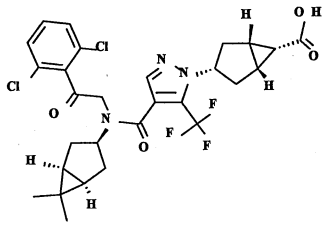
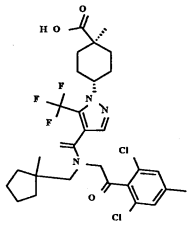
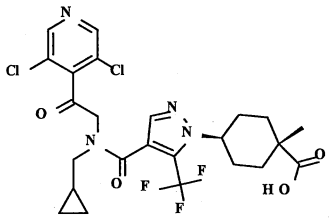
669		axit (cis-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetic
670		axit cis-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
671		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
672		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
673		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
674		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
675		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((3-metyl-3-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

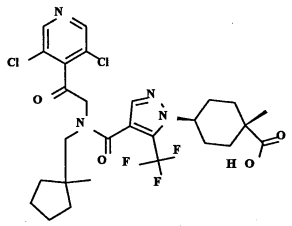
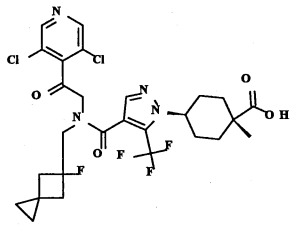
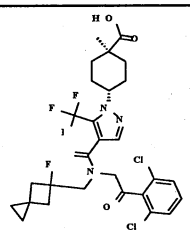
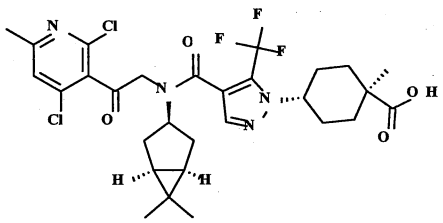
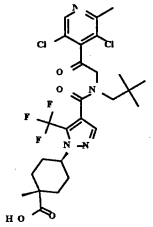
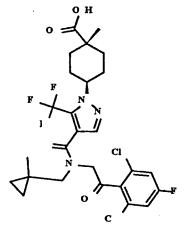
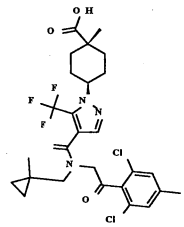
676		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((3-metyl- 3-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
677		axit trans-4-(4-((1S,2R,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl(2-(3,5- diclo-4-pyridinyl)-2- oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
678		axit trans-4-(4-((1S,2S,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-2-yl(2-(2,6- diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
679		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((2R)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
680		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
681		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
682		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)etyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

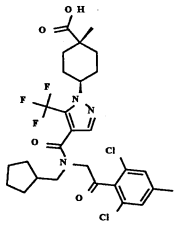
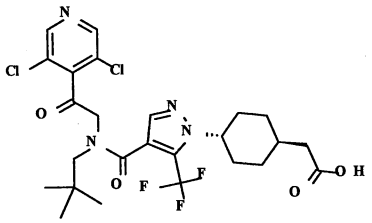
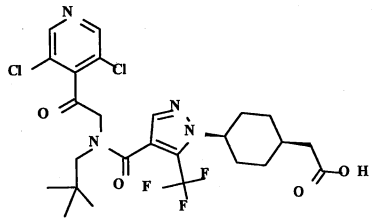
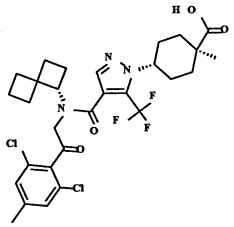
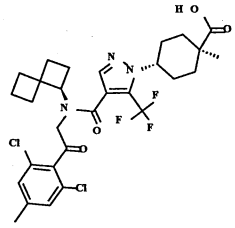
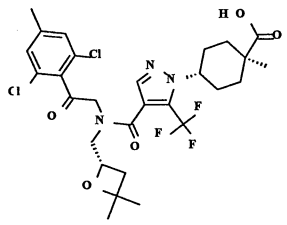
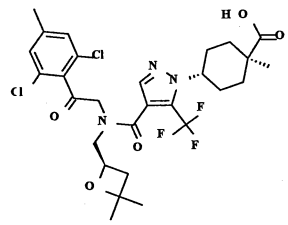
683		axit (1S,2R,4R)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
684		axit (1R,2S,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
685		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R)-4,4-dimetyl-2-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
686		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-4,4-dimetyl-2-oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
687		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
688		axit trans-4-(4-(((2R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4,4-dimetyl-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
689		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(cis-3-(2-metyl-2-propanyl)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

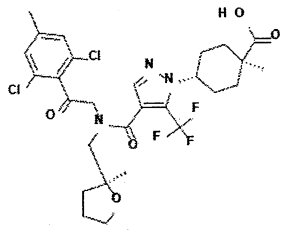
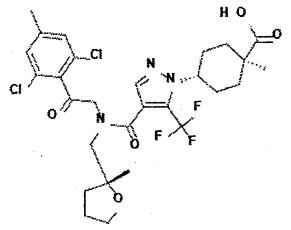
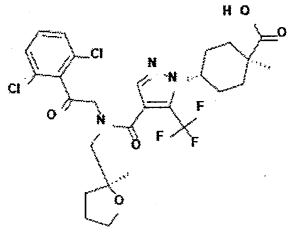
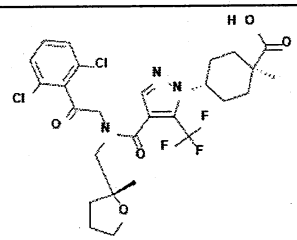
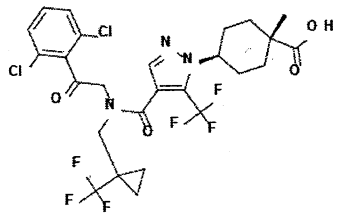
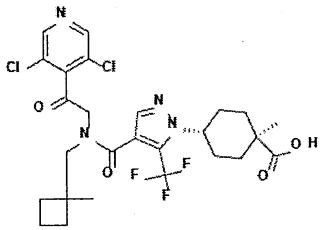
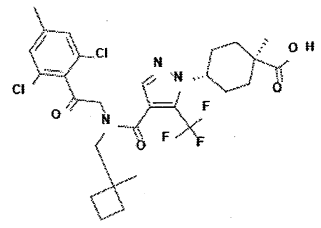
690		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
691		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
692		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
693		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-dimetyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
694		axit trans-4-(4-((xyclobutylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
695		axit trans-4-(4-((xyclopropylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
696		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

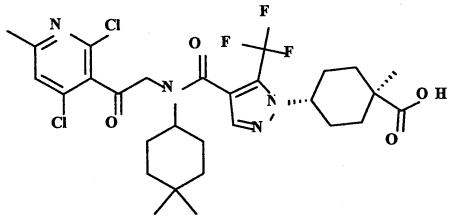
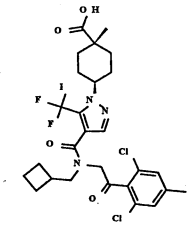
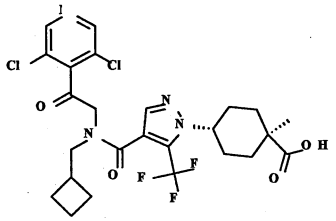
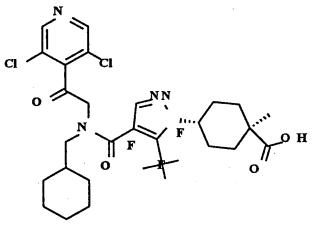
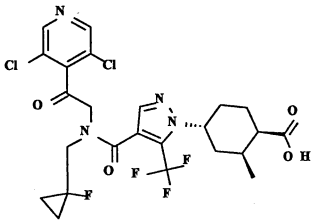
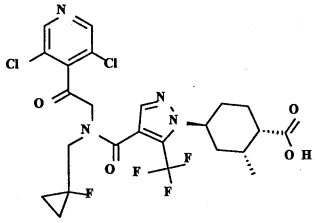
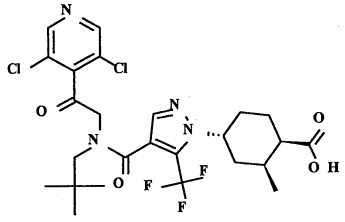
697		axit trans-4-(4-((2,2-dimetylpropyl)(2-oxo-2-(2,3,5-triclo-4-pyridinyl)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
698		axit trans-4-(4-((xyclopentylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
699		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(cis-3-(2-metyl- 2-propanyl)xyclobutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
700		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
701		axit trans-4-(4-(((2R,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4-(2-propanyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
702		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-dimetyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
703		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxycloprop yl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

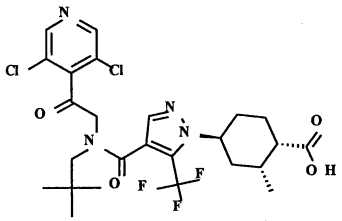
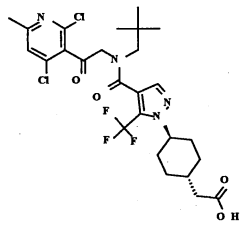
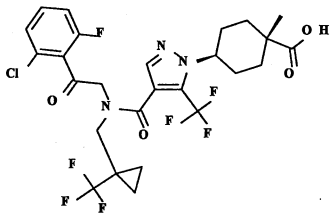
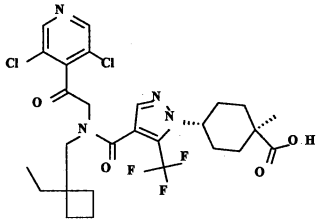
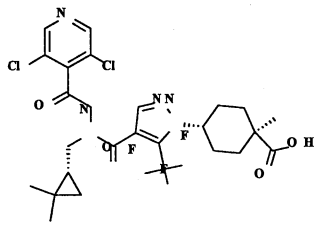
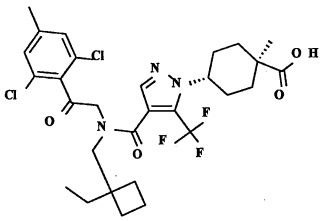
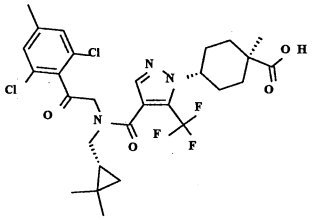
704		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
705		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R,5S)-5-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
706		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S,5R)-5-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
707		axit trans-4-(4-((xyclopropylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
708		axit (1R,3r,5S,6s)-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic
709		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopentyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
710		axit trans-4-(4-((xyclopropylmetyl)(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2- oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

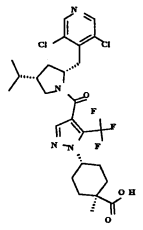
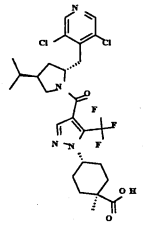
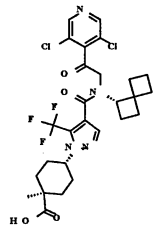
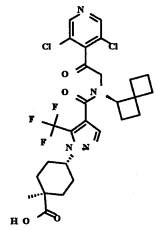
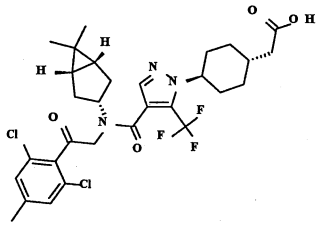
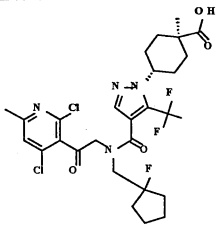
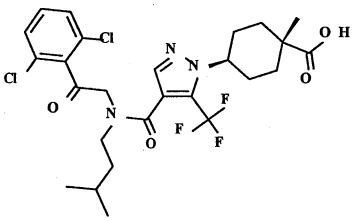
711		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
712		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hex-5-yl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
713		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((5-flospiro[2.3]hex-5-yl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
714		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
715		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metyl- 4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
716		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
717		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

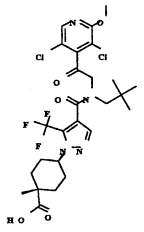
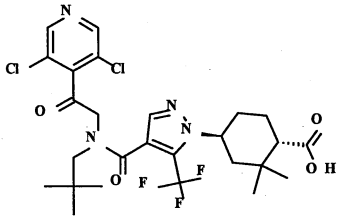
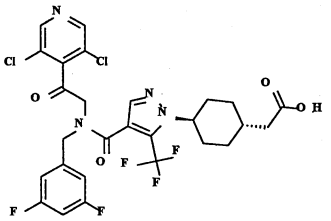
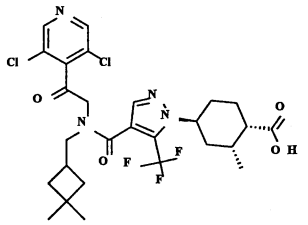
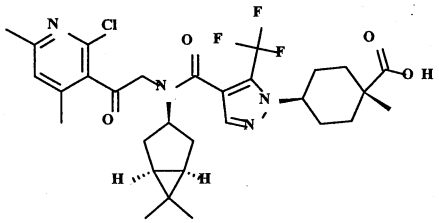
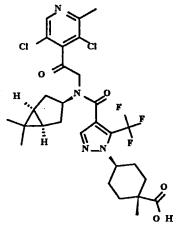
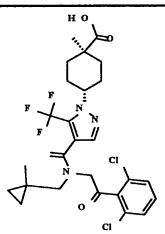
718		axit trans-4-(4-((xyclopentylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
719		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
720		axit (cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
721		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
722		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
723		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-4,4-dimetyl-2- oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
724		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-4,4-dimetyl-2- oxetanyl)metyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

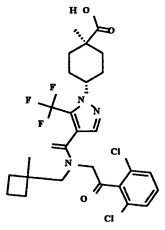
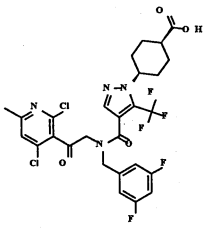
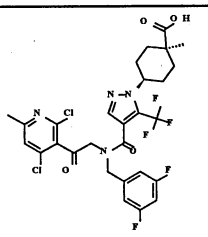
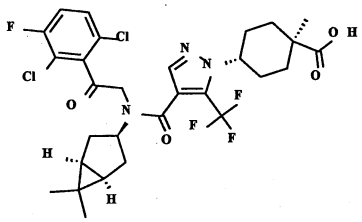
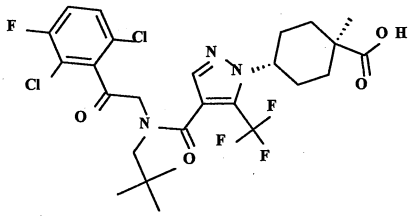
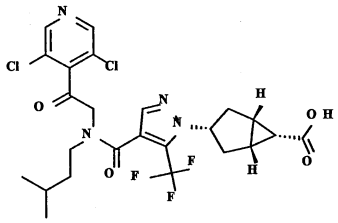
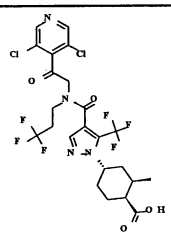
725		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
726		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
727		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
728		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
729		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
730		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
731		axit trans-4-(4-((2-(2,6-dicho-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

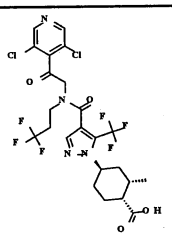
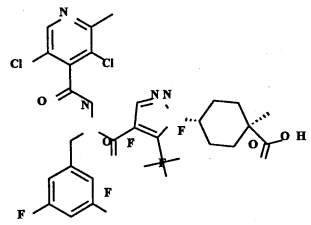
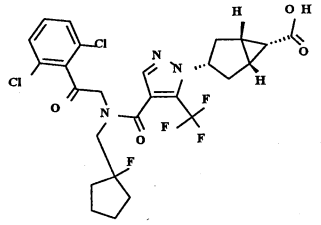
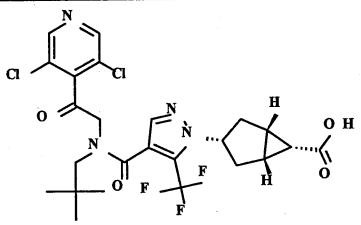
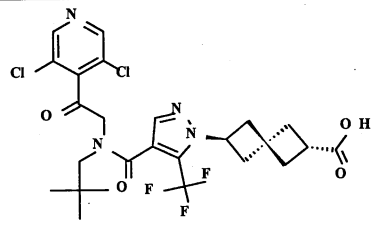
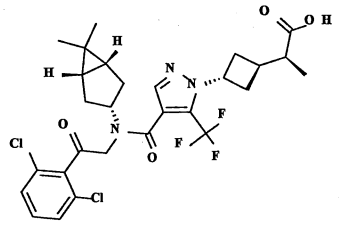
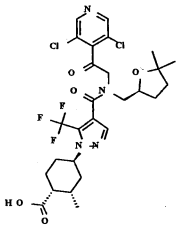
732		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(4,4-dimetylxyclohexyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
733		axit trans-4-(4-((xyclobutylmetyl)(2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
734		axit trans-4-(4-((xyclobutylmetyl)(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
735		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
736		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
737		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
738		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

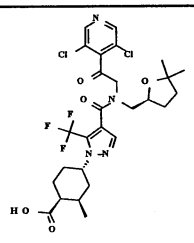
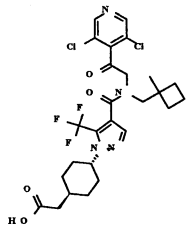
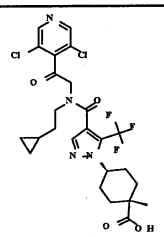
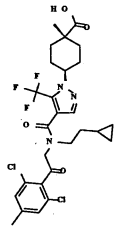
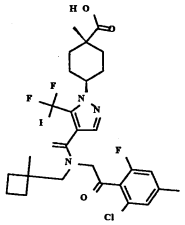
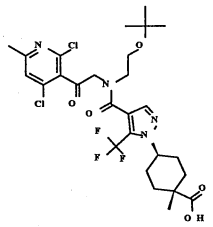
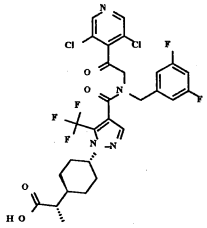
739		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
740		axit (trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
741		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6- flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)-3-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexancacboxylic
742		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-etylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
743		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((1S)-2,2-dimetylxyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
744		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-etylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
745		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((1R)-2,2-dimetylxyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic

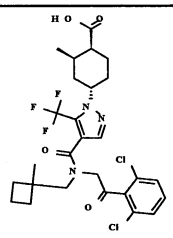
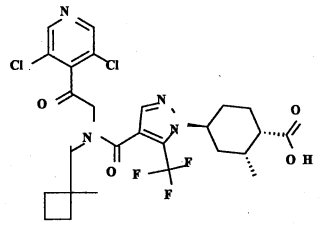
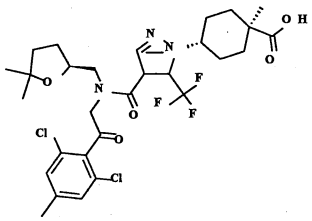
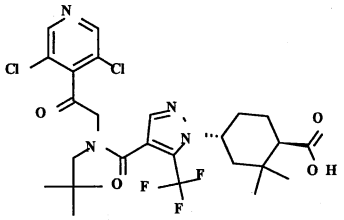
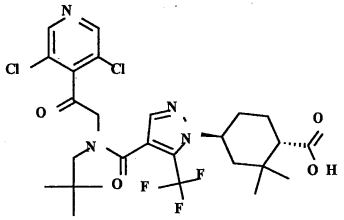
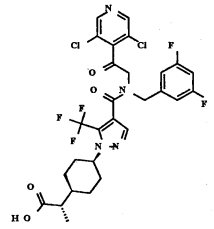
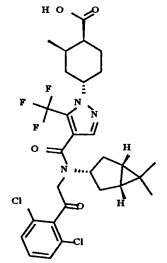
746		axit trans-4-(4-(((2R,4S)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4-(2-propanyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
747		axit trans-4-(4-(((2R,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-4-(2-propanyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
748		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
749		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
750		axit (trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)- 6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
751		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
752		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

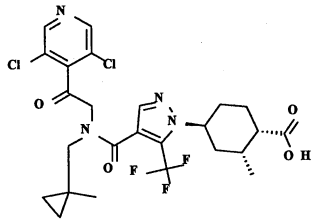
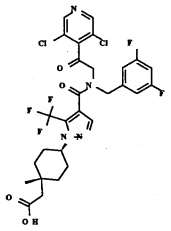
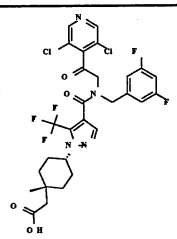
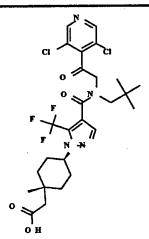
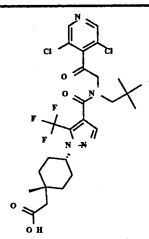
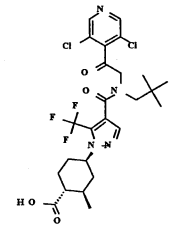
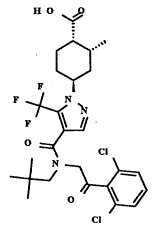
753		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-methoxy-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
754		axit (1R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
755		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexyl)axetic
756		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((3,3-dimetylxyclobutyl)metyl)carbamoyl) 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
757		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-4,6-dimetyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
758		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metyl-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
759		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

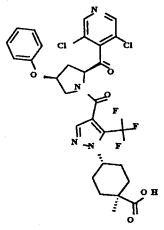
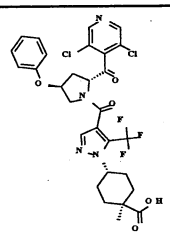
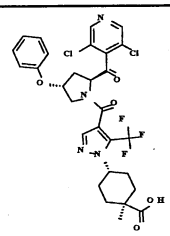
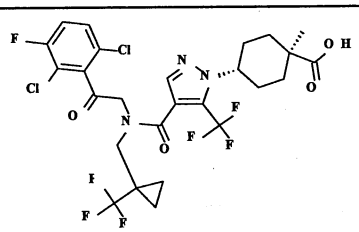
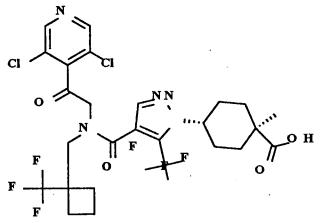
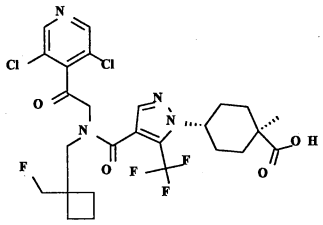
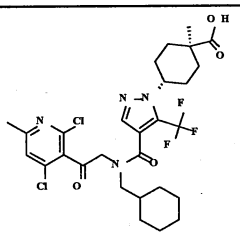
760		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
761		axit cis-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)xyclohexancacboxylic
762		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
763		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
764		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
765		axit (1R,3r,5S,6r)-3-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic
766		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

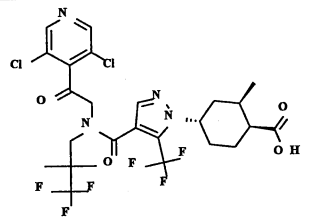
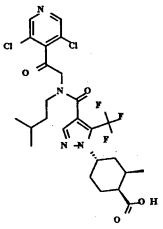
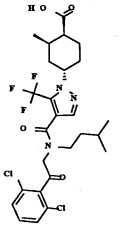
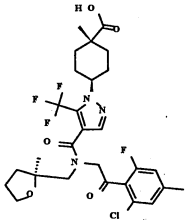
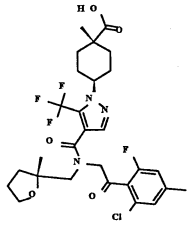
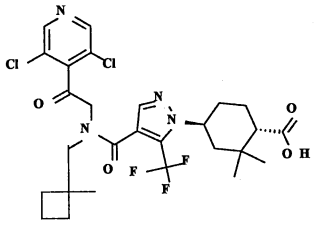
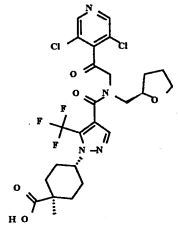
767		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflopropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
768		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-metyl- 4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
769		axit (1R,3r,5S,6s)-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic
770		axit (1R,3r,5S,6s)-3-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)bixyclo[3.1.0]hexan-6-cacboxylic
771		axit (4r)-6-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)spiro[3.3]heptan-2-cacboxylic
772		axit (S)-2-((1R,3S)-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)xyclobutyl)propanoic
773		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

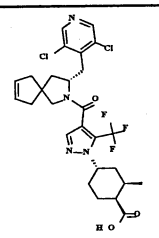
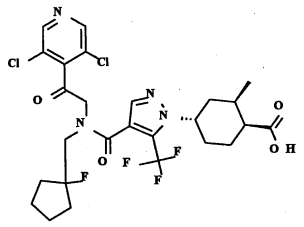
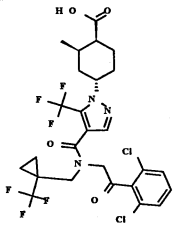
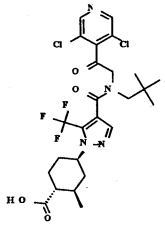
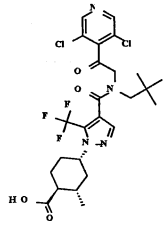
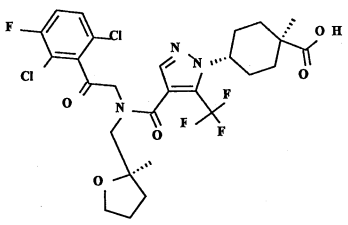
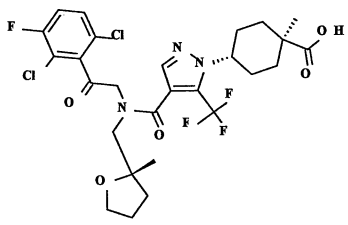
774		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
775		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
776		axit trans-4-(4-((2-xyclopropyletyl)(2-(3,5 diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
777		axit trans-4-(4-((2-xyclopropyletyl)(2-(2,6 diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
778		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
779		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2-((2-metyl- 2-propanyl)oxy)etyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
780		axit 2-(trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)propanoic

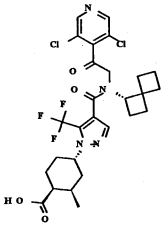
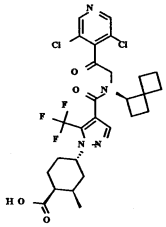
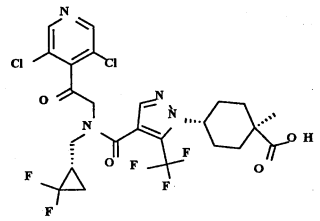
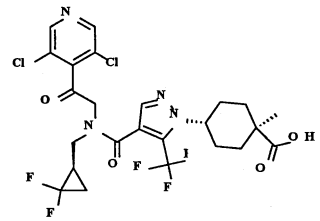
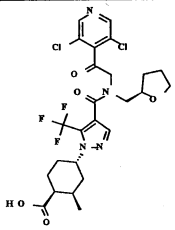
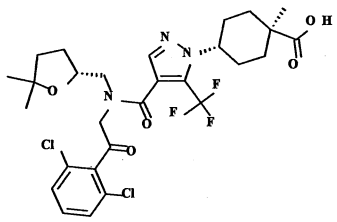
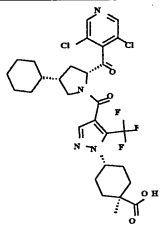
781		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
782		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
783		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
784		axit (1R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
785		axit (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
786		axit 2-(cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)propanoic
787		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2- oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6- dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

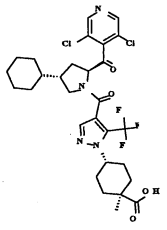
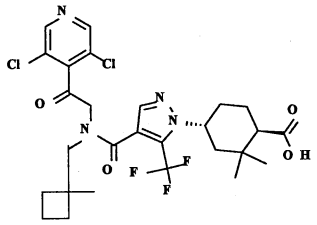
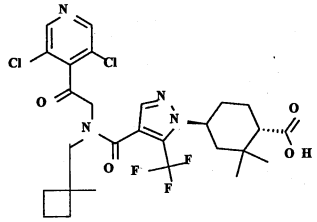
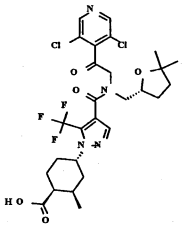
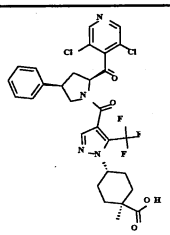
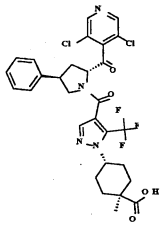
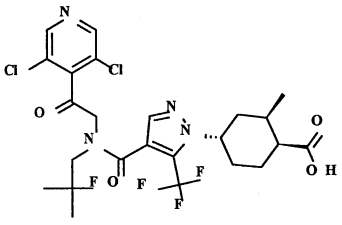
788		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
789		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5-diflobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic
790		axit (cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,5- diflobenzyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic
791		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic
792		axit (cis-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexyl)axetic
793		axit (1R,2R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
794		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

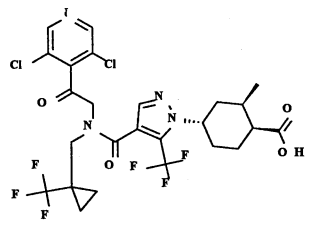
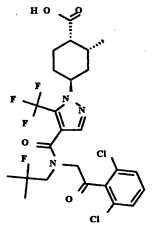
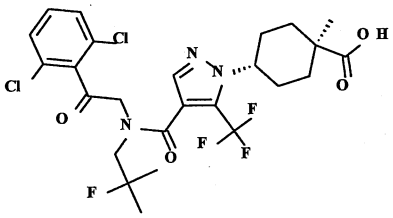
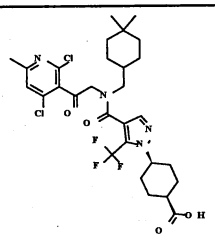
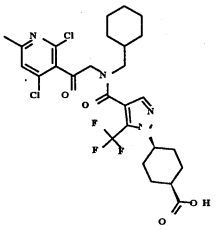
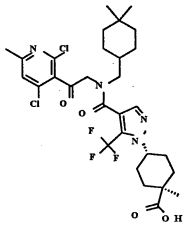
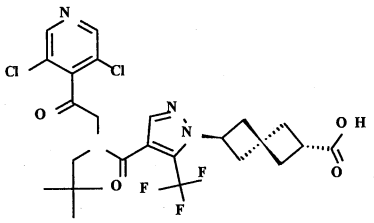
795		axit trans-4-(4-(((2S,4S)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
796		axit trans-4-(4-(((2R,4S)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
797		axit trans-4-(4-(((2S,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenoxy-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
798		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexancacboxylic
799		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)-1- metylxyclohexancacboxylic
800		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-(flometyl)xyclobutyl)metyl)carba moyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
801		axit trans-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,4-diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

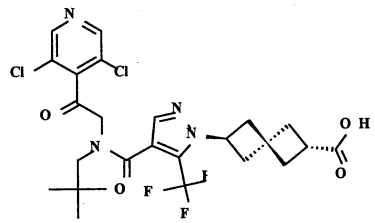
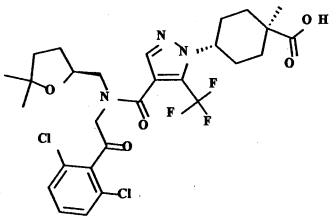
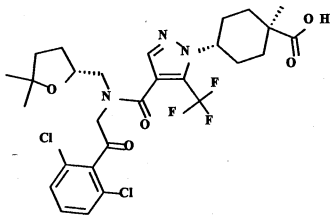
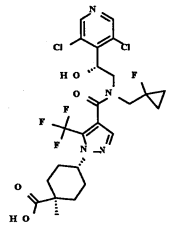
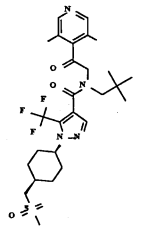
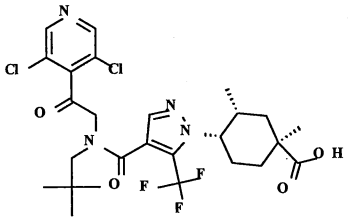
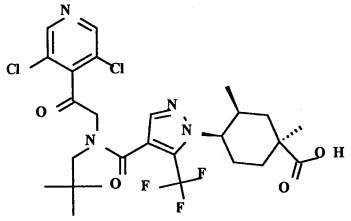
802		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
803		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
804		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3-metylbutyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
805		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
806		axit trans-4-(4-((2-(2-clo-6-flo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
807		axit (1R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
808		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((2R)-tetrahydro- 2-furanylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

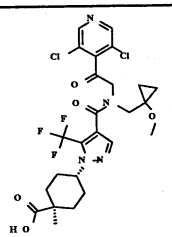
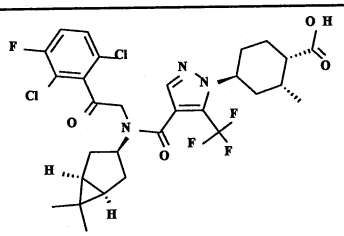
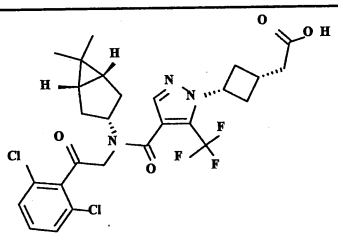
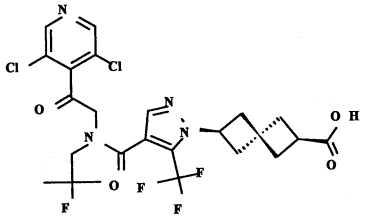
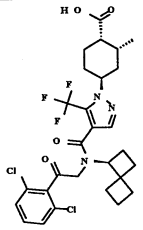
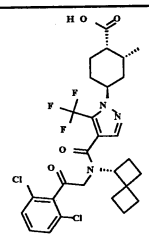
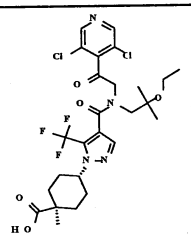
809		axit (1S,2R,4S)-4-(4-(((3R)-3-((3,5-diclo-4-pyridinyl)metyl)-2-azaspiro[4.4]non-7-en-2-yl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
810		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
811		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)-2- metylxyclohexancacboxylic
812		axit (1R,2R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
813		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
814		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
815		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-2-metyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

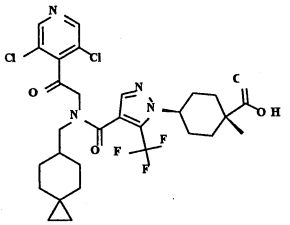
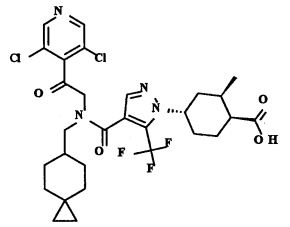
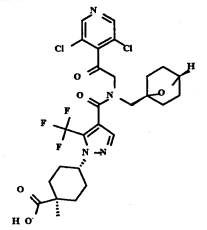
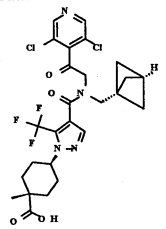
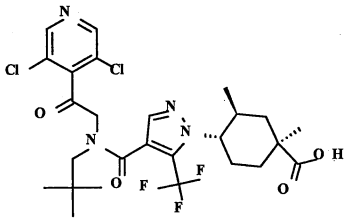
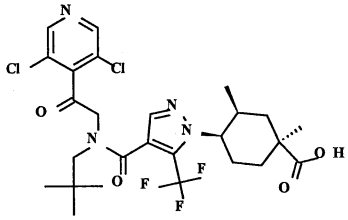
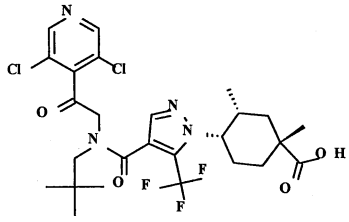
816		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
817		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
818		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((1S)-2,2-difloxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
819		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((1R)-2,2-difloxyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
820		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((2R)-tetrahydro- 2-furanylmetyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
821		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-5,5- dimetyltetrahydro-2- furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
822		axit trans-4-(4-(((2R,4S)-4-xyclohexyl-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

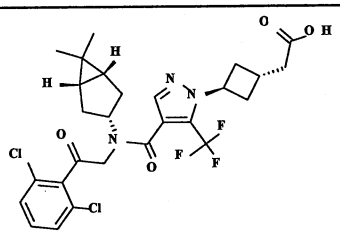
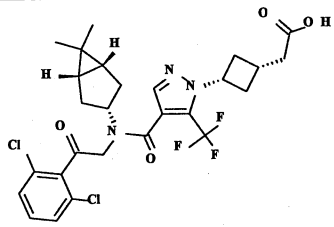
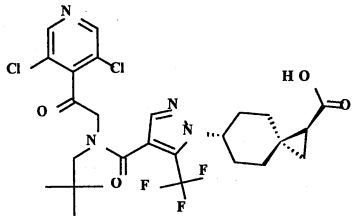
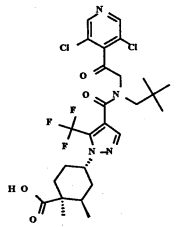
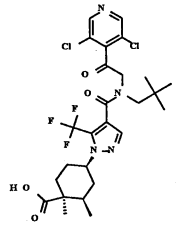
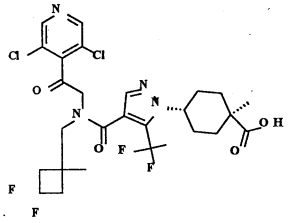
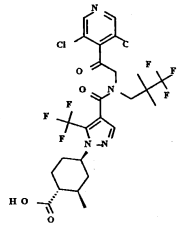
823		axit trans-4-(4-(((2S,4S)-4-xyclohexyl-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
824		axit (1R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
825		axit (1S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
826		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(((2R)-5,5-dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
827		axit trans-4-(4-(((2S,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenyl-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
828		axit trans-4-(4-(((2R,4R)-2-((3,5-diclo-4-pyridinyl)cacbonyl)-4-phenyl-1-pyrrolidinyl)cacbonyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
829		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

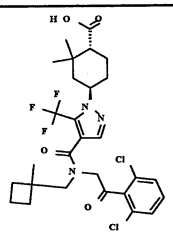
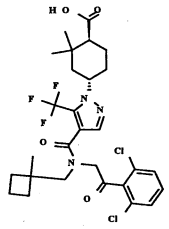
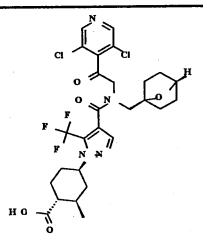
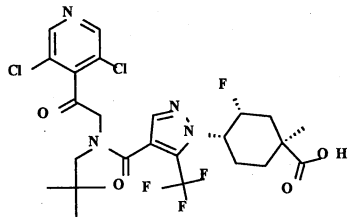
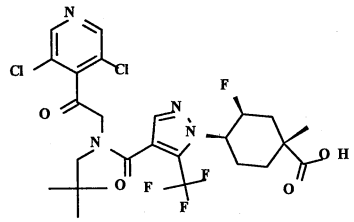
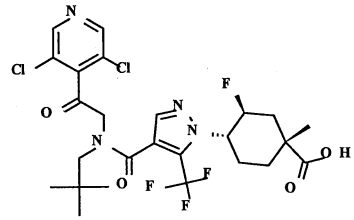
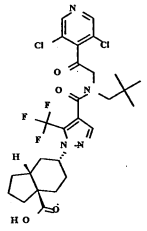
830		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-(triflometyl)xyclopropyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H- pyrazol-1-yl)-2- metylxyclohexancacboxylic
831		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(2-flo- 2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
832		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
833		axit cis-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
834		axit cis-4-(4-((xyclohexylmetyl)(2-(2,4- diclo-6-metyl-3-pyridinyl)-2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexancacboxylic
835		axit trans-4-(4-((2-(2,4-diclo-6-metyl- 3-pyridinyl)-2-oxoetyl)((4,4-dimetylxyclohexyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
836		axit (4R/S)-6-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)spiro[3.3]heptan-2-cacboxylic

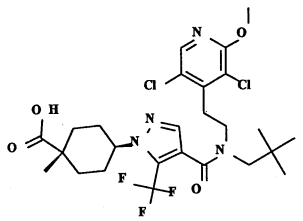
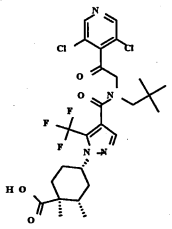
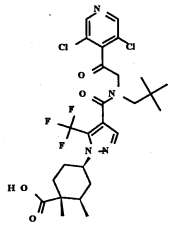
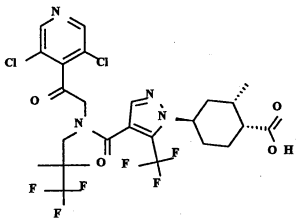
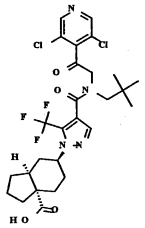
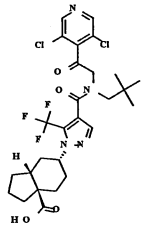
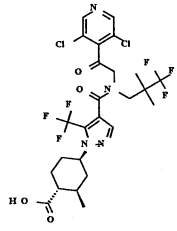
837		axit (4R)-6-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)spiro[3.3]heptan-2-cacboxylic
838		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2S)-5,5- dimetyltetrahydro-2-furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
839		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(((2R)-5,5- dimetyltetrahydro-2- furanyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
840		axit trans-4-(4-(((2R)-2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-hydroxyetyl)((1-floxyclopropyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
841		N-(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)-N-(2,2-dimetylpropyl)-1-(cis-4-((metylsulfonyl)metyl)xyclohexyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
842		axit (1R,3S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic
843		axit (1S,3S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic

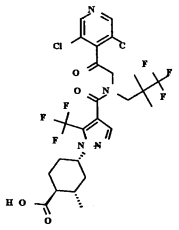
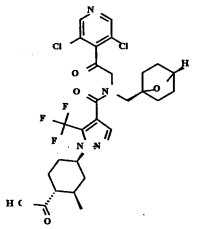
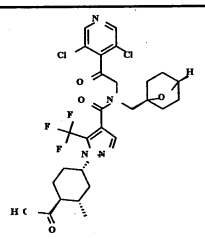
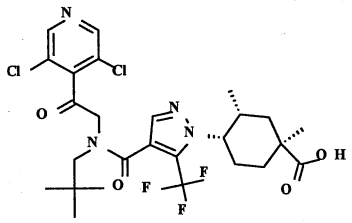
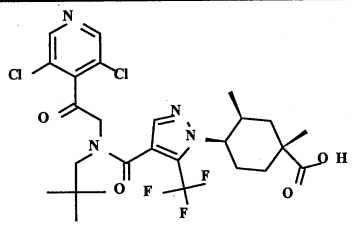
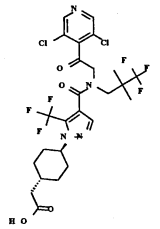
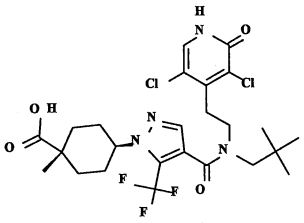
844		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1-methoxyxyclopropyl)metyl)carbamo yl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 1-metylxyclohexancacboxylic
845		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclo-3-flophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)- 6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
846		axit (cis-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetic
847		axit (4s)-6-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2-flo-2-metylpropyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)spiro[3.3]heptan-2-cacboxylic
848		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1S)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
849		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R)-spiro[3.3]hept-1-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
850		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2-ethoxy-2-metylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

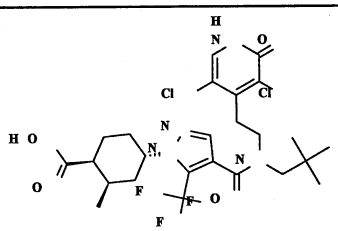
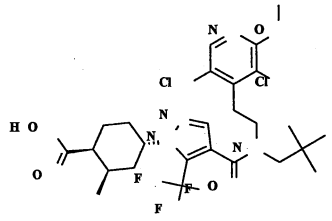
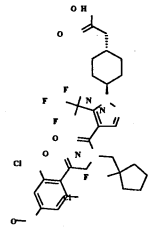
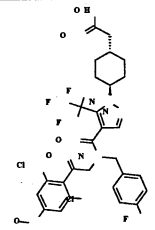
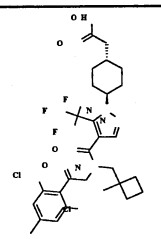
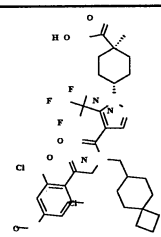
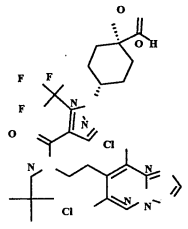
851		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]oct-6-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
852		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(spiro[2.5]oct-6-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
853		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-1-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
854		axit trans-4-(4-((bixyclo[1.1.1]pent-1-ylmetyl)(2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)- 2-oxoetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
855		axit (1R,3R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic
856		axit (1S,3S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic
857		axit (1R,3R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic

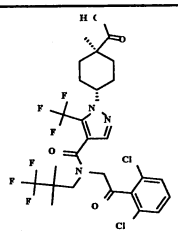
858		axit (trans-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetic
859		axit (cis-3-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1R,3r,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.0]hex-3-yl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl)axetic
860		axit (1R,3r,6R)-6-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)spiro[2.5]octan-1-cacboxylic
861		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,2-dimetylxyclohexancacboxylic
862		axit (1S,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,2-dimetylxyclohexancacboxylic
863		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((3,3-diflo-1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
864		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

865		axit (1R,4R)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
866		axit (1S,4S)-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)- 2,2-dimetylxyclohexancacboxylic
867		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-1-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
868		axit (1S,3R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3- flo-1- metylxyclohexancacboxylic
869		axit (1R,3S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3- flo-1- metylxyclohexancacboxylic
870		axit (1R,3S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-3- flo-1- metylxyclohexancacboxylic
871		axit (3aR,6R,7aR)-6-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)((2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)octahydro-1H-inden-3a-cacboxylic

872		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-methoxy-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
873		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,2-dimetylxyclohexancacboxylic
874		axit (1R,2R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,2-dimetylxyclohexancacboxylic
875		axit (1R,2S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
876		axit (3aS,6S,7aS)-6-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)octahydro-1H-indene-3a-cacboxylic
877		axit (3aR,6R,7aR)-6-(4-((2-(3,5-diclopyridin-4-yl)-2-oxoetyl)(neopentyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1- yl)octahydro-1H-indene-3a-cacboxylic
878		axit (1R,2R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic

879		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
880		axit (1R,2R,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-1-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
881		axit (1S,2S,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)((1s,4s)-7-oxabixyclo[2.2.1]hept-1-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
882		axit (1S,3R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic
883		axit (1R,3S,4R)-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-dimetylxyclohexancacboxylic
884		axit (trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo- 2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
885		axit trans-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

886		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
887		axit (1S,2R,4S)-4-(4-((2-(3,5-diclo-2-methoxy-4-pyridinyl)etyl)(2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylxyclohexancacboxylic
888		axit (trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)((1-floxyclopentyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
889		axit (trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)(4-flobenzyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
890		axit (trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-metylphenyl)-2-oxoetyl)((1-metylxyclobutyl)metyl)carbamoyl)- 5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexyl)axetic
891		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclo-4-methoxyphenyl)-2-oxoetyl)(spiro[3.5]non-7-ylmetyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic
892		axit trans-4-(4-((2-(6,8-diclo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)etyl)(2,2- dimetylpropyl)carbamoyl)-5- (triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

893		axit trans-4-(4-((2-(2,6-diclophenyl)-2-oxoetyl)(3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylxyclohexancacboxylic

Kết quả của phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao khối phổ (LC/MS) đối với các ví dụ nêu trên được thể hiện trong các bảng sau. (trang sau)

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
24	586,1	587,1	60	585,1	586
25	600,1	601,2	61	601,1	602
26	548,1	549,0	62	550,2	551
27	562,1	563,1	63	567,2	568
28	560,1	561,1	64	568,2	569
29	574,1	575,1	65	555,2	554
30	588,2	569,1	66	657,1	658
31	560,1	561,0	67	647,1	648
32	562,1	563,0	68	607,1	608
33	576,2	579,1	69	565,2	566
34	560,1	561,2	70	633,1	634
35	560,1	561,2	71	590,1	593,0
36	616,2	617,1	72	546,1	547,0
37	614,2	615,1	73	566,1	567,0
38	576,1	577,0	74	578,1	579,1
39	576,1	577,0	75	574,1	575,0
40	582,1	583,0	76	583,1	584,0
41	616,1	617,0	77	614,1	615,0
42	618,1	619,0	78	632,1	633,0
43	618,1	619,0	79	614,1	615,0
44	618,1	619,0	80	618,1	619,0
45	618,1	619,0	81	618,1	619,0
46	572,1	573,0	82	572,1	573,0
47	572,1	573,0	83	572,1	573,0
48	584,1	585,0	84	596,1	597,1
49	598,1	599	85	590,1	591
50	602,1	603	86	634,1	635,0
51	586,1	587	87	634,1	635,0
52	578,2	579	88	599,1	600,0
53	617,1	618	89	643,1	644,1
54	613,1	614	90	602,1	603,0
55	635,1	636	91	603,1	604,0
56	651,1	652	92	586,1	587,0
57	685,1	686	93	586,1	587,0
58	642,1	643	94	593,1	594,2
59	617,1	618	95	592,1	593,1

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
96	621,1	622,0	132	602,2	603,1
97	660,1	661	133	579,2	580
98	661,1	662	134	578,2	579
99	583,1	584	135	584,1	587
100	599,1	600,1	136	651,1	652
101	624,1	625,1	137	631,1	632
102	602,2	603,1	138	635,1	636,2
103	583,1	584,0	139	635,1	636,2
104	583,1	584,0	140	630,2	631
105	616,1	617,0	141	598,1	599
106	616,1	617,0	142	564,2	565
107	617,1	618	143	578,2	579
108	617,1	618	144	659,1	660,1
109	634,1	635	145	582,1	583,1
110	586,1	587,1	146	583,1	584
111	609,2	610	147	598,1	599
112	647,1	649	148	606,2	607
113	541,2	542	149	673,2	674,1
114	576,2	577,1	150	614,1	615,0
115	576,2	577,1	151	583,1	585
116	615,1	616,2	152	652,1	653
117	615,1	616,2	153	598,1	599
118	631,1	632	154	603,2	604,3
119	610,2	611	155	618,2	619,1
120	621,1	622	156	646,1	647
121	589,1	590,0	157	589,1	590
122	594,2	595	158	589,1	590
123	640,2	641,1	159	580,1	581,0
124	651,1	652	160	616,1	617,1
125	616,2	617,1	161	608,1	609,0
126	616,2	617,1	162	592,1	593
127	701,1	702	163	579,1	580,0
128	625,1	626,2	164	564,1	565
129	625,1	626,0	165	623,0	624
130	618,2	619,1	166	626,1	627,0
131	602,2	603,1	167	623,0	624

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
168	623,0	624	205	602,2	603,3
169	602,2	603,1	206	613,2	614,2
170	607,1	608	207	633,1	634,2
171	607,1	608	208	590,1	591,2
172	589,1	590,0	209	607,1	608,2
173	631,2	632,1	210	599,1	600,2
174	574,1	575,1	211	600,2	601,3
175	610,1	611,0	212	642,1	643,2
176	618,2	619,1	213	642,1	643,2
177	612,1	613,0	214	595,2	596,3
178	614,1	615	215	586,1	587
179	619,1	620	216	624,0	625
180	608,1	609,0	217	633,2	634,3
181	576,1	577,0	218	617,1	618,3
182	600,2	601,1	219	647,1	648,2
183	588,2	589	220	647,2	648,3
184	588,2	589,2	221	609,1	610,2
185	560,1	561,2	222	647,2	648,3
187	588,2	589,2	223	588,2	589,3
188	596,1	597,1	224	623,1	624,2
189	635,1	636,0	225	639,1	640,2
190	633,2	634,3	226	643,2	645
191	649,1	650,2	227	629,2	630
192	614,2	615,3	228	614,1	615
193	631,2	632,2	229	616,2	617,3
194	592,1	593,2	230	645,2	646,3
195	582,1	583,2	231	661,1	662,2
196	598,2	597	232	609,2	610,3
197	631,1	632,2	234	633,1	634,2
198	562,1	563,2	235	633,2	634,3
199	631,2	632,3	236	641,2	642
200	586,1	587,2	237	627,2	628
201	621,1	622,2	238	615,2	616
202	617,1	618,2	239	663,2	664,3
203	647,2	648,3	240	643,2	644,3
204	600,2	601,3	241	659,1	660,2

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
242	661,2	662,3	281	605,1	606,2
243	623,2	624,3	282	619,2	620,2
244	647,2	648,3	283	615,2	616,3
245	605,1	606,3	284	575,2	576,2
246	621,1	622,2	285	630,2	631,3
247	659,2	660,3	286	590,2	591,3
248	621,2	622,3	287	576,2	579,2
249	619,2	620,3	288	602,2	603,2
250	635,1	636,2	289	663,1	664
251	635,2	636,3	290	591,1	592
252	597,2	598,3	291	591,1	592
253	571,2	572,3	292	623,2	624
254	649,2	650,3	293	639,1	642
255	611,2	612,3	294	560,2	561,2
256	647,1	648,3	295	620,2	621
257	609,2	610,3	296	648,2	649
258	647,2	648,3	297	559,2	560,3
259	625,3	626,4	298	651,1	652,2
260	663,1	664,2	299	618,1	619,2
261	655,2	656	300	631,2	632,2
262	602,1	603	301	633,2	634
263	621,2	622,3	302	607,2	608,3
264	600,2	601,2	303	646,2	647
265	609,2	610,2	304	632,2	633
266	631,2	632,2	305	674,2	675
267	628,2	629,3	306	623,1	626,1
268	611,2	612	307	622,1	623
269	611,2	612	308	635,1	636,1
270	639,2	640,3	309	619,2	620,1
271	635,1	636,2	310	533,2	534,5
272	606,1	607,2	311	659,2	660
273	627,2	628,3	312	590,2	591
274	645,2	646,2	313	578,1	579
275	661,1	662,2	314	574,1	575
279	609,3	610	315	572,2	573,3
280	609,3	610	316	586,1	587,2

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
317	587,2	588,2	355	599,2	600,3
318	606,2	606,6	356	573,2	574,3
319	602,2	603,6	357	573,2	574,3
320	625,2	626,2	358	541,1	544
321	639,2	640,3	359	555,1	558
322	628,2	629,2	360	580,2	581
323	618,2	619,8	363	579,1	580
324	604,1	605,2	364	559,2	560
325	616,2	617,3	365	573,2	574
326	580,1	581,2	366	593,2	594
327	592,1	593,2	367	580,1	581
328	532,3	533,7	368	581,2	583,0
329	640,1	641,2	369	581,2	582,9
331	602,2	603	370	577,3	578,9
332	620,2	619	371	577,3	579,0
333	598,2	599,3	372	615,3	616,9
334	566,2	567,7	373	615,3	617,0
335	610,2	611,3	374	577,2	578,9
336	613,3	614,3	375	577,2	578,9
337	574,2	575,2	376	605,2	607,0
338	551,3	552	377	618,3	620,0
339	605,1	606	378	540,1	541,2
340	588,2	589	379	556,2	557,3
341	611,2	612,3	380	605,2	606,3
342	611,2	612,9	381	568,1	569,2
344	646,2	645	382	548,2	549,3
345	599,2	600	383	600,2	601
346	588,2	589	384	600,2	601
347	607,2	606	385	585,2	586
348	639,1	640	386	596,1	597,8
349	606,3	608	387	594,2	595,9
350	671,1	672	388	594,1	595,1
351	655,1	656	389	581,2	582,3
352	580,2	581,8	390	582,2	583
353	652,2	653	391	582,2	583
354	599,2	600,3	392	618,3	619

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
393	595,2	596,3
394	608,2	609,3
395	574,1	575,2
396	587,2	588
397	587,2	588
398	580,2	581,3
399	647,2	648
400	645,2	646
401	548,3	549
402	544,2	545
403	544,2	545
404	603,2	604
405	605,2	606
406	607,2	608
407	597,2	598
408	583,2	584
409	598,2	599
410	563,3	564
411	587,2	588
412	654,1	655,2

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
500	567,1	568,1	535	629,2	629,8
501	601,1	602,0, 604,0	536	615,2	616
502	533,2	534,2	536	615,2	615,7
503	572,2	573,2	537	601,2	601,7
504	601,1	602,0, 604,1	537	601,2	602
505	561,2	562,2	538	592,2	593
506	572,2	573,2	539	616,1	617,2
507	572,2	573,1	541	633,1	634,0
508	572,2	573,2	542	576,2	577,1
509	547,2	548	543	630,1	629,0, 631,0
510	587,2	588	544	578,2	579
511	601,2	602,2	545	561,1	562
512	561,2	562,1	546	602,2	603,0
513	586,2	587,2	547	548,2	549,0
514	601,2	602,2	548	572,2	573
515	575,2	576,2	549	588,2	589
516	615,2	616	550	588,2	589,2
517	575,2	575,8	552	576,2	577
518	627,2	628	553	574,2	575,0
519	615,2	615,7	554	560,2	561
520	601,2	601,7	555	600,2	601,0
521	587,2	587,8	556	588,2	589
522	699,1	699,5	557	574,2	575,2
523	547,2	547,7	558	614,2	615,1
524	563,2	564	559	602,2	603,0, 605,0
525	601,2	601,7	560	560,2	561,2
526	635,1	635,6	561	630,2	631,0
527	649,1	649,5	562	574,2	575
528	663,1	664	563	546,1	547
529	591,2	591,7	564	560,2	561,2
530	591,2	592	565	599,2	600
531	591,2	591,7	566	599,2	600,1
532	643,2	644,2	567	585,1	586,0
533	615,2	616,1	568	589,2	590
534	587,2	587,7	569	627,2	628,2
534	587,2	587,7	570	601,2	604,3
535	629,2	629,8			

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
571	629,2	630,2	608	585,2	586,1
572	601,2	602,2	609	578,1	579
573	563,2	564,2	610	599,2	600,2
574	563,2	564,0	611	577,1	577,8
575	631,2	632,2	612	627,2	628,2
576	584,2	585	612	627,2	628,2
577	574,1	577	613	585,1	586,1
578	588,2	589,0	614	604,1	604,8
579	645,2	648	615	613,2	614
580	617,2	618	615	613,2	614,1
581	631,2	632,2	616	588,2	589,0
582	586,2	587,0	617	588,2	589,0
583	613,2	614,0	618	612,2	613,1
584	635,2	636,0	619	615,2	588,0
585	597,1	598,2	620	615,2	588,0
586	558,2	559,1	621	572,2	573,2
587	588,2	589	622	600,2	601
588	616,2	617	623	574,1	575,2
589	611,2	612	624	585,1	586,2
590	621,1	622	625	599,2	600,2
591	588,2	589	626	613,2	614
592	588,2	589,0	627	599,2	600
593	578,1	578,9	628	603,2	604,0
594	610,1	611	629	603,2	604
595	585,2	586	630	591,1	592,0
596	571,2	572	631	605,1	606
597	555,2	556	632	599,2	600,2
598	569,2	570	633	600,2	601,1
599	587,2	588,1	634	574,1	575
600	573,1	574	634	574,1	575
601	603,2	604	635	574,1	575,0
602	581,3	582	635	574,1	575,0
603	591,1	592,0	636	573,1	574,0
604	558,2	587,2	636	573,1	574,0
605	605,2027	606,1	637	573,1403	574
606	592,1625	593	637	573,1403	574
607	595,266	596,2	638	618,1617	619

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
639	599,2	600,2	675	590,1	591
640	585,1	586	676	603,2	604
641	599,2	600	677	600,2	601,1
642	585,1	586	678	613,2	614,1
643	589,2	590,2	679	604,2	605,2
644	618,2	619,2	680	604,2	605,2
645	632,2	632,9	681	590,2	591,2
646	604,1	604,8	682	590,2	591,2
647	574,1	575,1	683	601,2	602,2
648	574,1	575	684	601,2	602,2
649	613,2	614,2	685	604,1	605,1
650	613,2	614,2	686	604,1	605,2
651	599,2	600,2	687	590,2	590,9
652	599,2	600,2	688	560,2	561,0,563,1
653	629,2	630,2	689	629,2	630,2
654	629,2	630,2	690	595,1	596,0
655	618,2	619,0	691	605,1	606,1
656	560,1	561,2	692	630,1	631,0
657	573,2	574,2	693	570,2	570,8
658	597,2	598,2	694	591,1	591,8
659	576,2	577,1	694	591,1	591,8
660	604,1	605,2	695	577,1	577,8
661	604,1	605,2	695	577,1	577,8
662	601,2	602,2	696	633,2	633,8
663	601,2	603	696	633,2	633,8
664	619,2	620,2	697	610,1	611,2
665	633,2	634,2	698	605,1	605,8
666	620,2	621,2	698	605,1	605,8
667	592,1	593	699	616,2	617,2
667	592,1	593	700	576,2	577,2
668	573,1	574	701	574,2	574,9
669	573,1	573,9	702	626,2	627,3
670	561,1	562, 562	703	592,1	592,8
671	619,2	620,2	704	589,2	590,2
672	601,2	604	705	604,1	605,0
673	618,2	619,1	706	604,1	605,0
674	618,2	619,1	707	573,1	574,0

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
708	597,1	598,2	737	578,1	580
709	615,2	616,2	738	576,2	578
710	560,1	561,0	739	576,2	578
711	602,2	603,0	740	590,2	591
712	618,1	619	741	611,1	612,2
712	618,1	619	742	602,2	603
713	617,1	618	743	588,2	589,2
713	617,1	618	744	615,2	616,2
714	628,2	629,2	745	601,2	602,1
715	590,2	591	746	574,2	574,9
716	591,1	592,1	747	574,2	574,9
716	591,1	592,1	748	600,2	601,2
717	587,2	588,1	749	600,2	601,2
717	587,2	588,1	750	627,2	628,4
718	601,2	602,2	751	620,2	621,3
718	601,2	602,2	752	575,2	612,2
719	576,2	577,3	753	606,2	607,3
720	576,2	577,3	754	590,2	591
721	613,2	614,2	755	632,1	633,2
722	613,2	614,2	756	602,2	604
723	617,2	618,2	757	608,2	609,3
724	617,2	618,2	758	628,2	629,3
725	617,2	618,2	759	573,1	574,3
726	617,2	618,2	759	573,1	574,3
727	603,2	604,2	760	587,2	588,3
728	603,2	604,2	760	587,2	588,3
729	627,1	628	761	632,1	632,2 (M -
730	588,2	589,1	762	646,1	646,2 (M -
731	601,2	602,1	763	631,2	632,2
732	630,2	631,3	764	593,1	594,2
733	587,2	588,1	765	560,1	561,2
733	587,2	588,1	766	602,1	604
734	574,1	575	767	602,1	604
734	574,1	575	768	646,1	647,3
735	602,2	603	769	589,1	570,2
735	602,2	603	770	560,1	561,2
736	578,1	580	771	574,1	575,2

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
772	599,2	600	809	584,2	585,2
773	618,2	619,1	810	606,1	607
774	618,2	619,1	810	606,1	607
775	588,2	587,9	811	627,1	628
776	574,1	575,2	812	576,2	577,1
777	587,2	588	813	576,2	577,1
778	585,2	586,2	814	621,1	622,2
779	620,2	619,8	815	621,1	622,2
780	646,1	645,7	816	600,2	601,2
781	587,2	589	817	600,2	601,2
782	588,2	590	818	596,1	597
783	631,2	632,0	819	596,1	597
784	590,2	591	820	590,1	591,2
785	590,2	591	821	617,2	618,2
786	646,1	646,3	822	628,2	629,1,631,1
787	613,2	614,2	823	628,2	629,1,631,1
788	574,1	575,2	824	602,2	604
789	646,1	646,3	825	602,2	604
790	646,1	645,5	826	618,2	619,1
791	590,2	590	827	622,1	623,0,625,0
792	590,2	590	828	622,1	623,0,625,0
793	576,2	577,1	829	580,1	581,2
794	575,2	577	830	628,1	629,2, 631,2
795	638,1	639,0,641,0	831	579,1	580,2
796	638,1	639,0,641,0	832	579,1	580,2
797	638,1	639,0,641,0	833	630,2	631,2
798	645,1	645,9	834	602,2	605,2
799	642,1	642,9	835	644,2	647,2
800	606,1	606,9	836	574,1	575,2
801	616,2	619,0	837	574,1	575,2
802	630,1	632	838	617,2	618,2
803	576,2	577,2	839	617,2	618,2
804	575,2	576,2	840	580,1	581,2
805	601,2	602,2	841	610,1	611,0
806	601,2	602,2	842	590,2	591,2
807	602,2	602,9	843	590,2	591,2
808	590,1	591,0	844	590,1	591,0

ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được	ví dụ	Khối lượng chính xác	Khối lượng quan sát được
845	631,2	632,2	876	602,2	603
846	585,1	586,2	876	602,2	603
847	578,1	579	877	602,2	603
848	599,2	600	877	602,2	603
849	599,2	600	878	630,1	631,1
850	606,2	607,1	879	630,1	631,1
851	628,2	629,2, 631,2	880	616,1	617,2
852	628,2	629,2, 631,2	881	616,1	617,2
853	616,1	617,0	882	590,2	591,2
854	586,1	587,2	883	590,2	591,2
855	590,2	591,2	884	630,1	631,0
856	590,2	591,2	885	578,2	579,0,581,0
857	590,2	591,2	886	578,2	579,0,581,2
858	585,1	586,2	887	592,2	593,2,595,1
859	585,1	586,2	888	635,2	636
860	588,2	589,2	888	635,2	636
861	590,2	591	889	643,1	644
861	590,2	591	889	643,1	644
862	590,2	591	890	601,2	602
862	590,2	591	890	601,2	602
863	624,1	625	891	671,2	672
863	624,1	625	891	671,2	672
864	630,1	631,1	892	602,2	603,2
865	601,2	603	893	629,1	630,2
866	601,2	603			
867	616,1	617,2			
868	594,1	595,2			
869	594,1	595,2			
870	594,1	595,2			
871	602,2	603			
871	602,2	603			
872	592,2	593,2,595,1			
873	590,2	591			
873	590,2	591			
874	590,2	591			
874	590,2	591			
875	630,1	632			

Đối với các ví dụ, kết quả quang phổ được thể hiện trong các bảng dưới đây.

Ví dụ	
25	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,69 và 7,59 (1H, 2xs); 7,31-7,28 (1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,06-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,61 và 4,30 (2H, 2xs), 4,27-4,21 (1H, m); 2,78 (1H, m); 2,44-2,40 (2H, m); 2,26-2,15 (2H, m); 1,96-1,86 (2H, m); 1,74-1,67 (2H, m)
26	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,63 và 7,55 (2H, 2xs); 4,77 và 4,44 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,44(1H, d, J = 6,8Hz) và 3,21(1H, d, J = 7,6Hz); 2,52-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,88-1,59 (1H, m); 0,99 và 0,84 (6H, 2xd, J = 6,6Hz)
27	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,71 và 7,56 (2H, 2xs); 4,87 và 4,53 (2H, 2xs); 4,25-4,19 (1H, m); 3,43-3,34 (2H, m); 2,49-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,10-2,03 (4H, m); 1,70-1,59 (2H, m); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs)
28	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,64 và 7,54 (2H, 2xs); 4,71 và 4,40 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 3,66 và 3,40 (2H, 2xd, J = 7,3Hz); 2,71-2,42 (2H, m); 2,27-2,22 (2H, m); 2,15-1,99 (6H, m); 1,94-1,52 (6H, m)
29	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,63 và 7,55 (1H, 2xs); 4,79 và 4,46 (2H, 2xs); 4,30-4,18 (1H, m); 3,57 và 3,32 (2H, 2xd, J = 7,8Hz); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,22 (2H, m); 2,13-2,04 (4H, m); 1,78-1,49 (9H, m); 1,31-1,27 (1H, m); 1,07-1,03 (1H, m)
30	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,62 và 7,55 (1H, 2xs); 4,76 và 4,44 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,45 và 3,22 (2H, 2xd, J = 7,8Hz); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,75-1,64 (9H, m); 1,54-1,46 (1H, m); 1,16-1,10 (1H, m); 1,07-1,01 (1H, m); 0,77-0,71 (1H, m)
31	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,62 và 7,55 (1H, 2xs); 4,95 và 4,60 (2H, 2xs); 4,30-4,22 (1H, m); 3,57 và 3,34 (2H, 2xs); 2,52-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,15-2,04 (4H, m); 1,72-1,62 (2H, m); 1,09 và 0,97 (3H, 2xs); 0,51-0,32 (4H, m)
32	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,74 và 4,42 (2H, 2xs); 4,30-4,17 (1H, m); 3,61 và 3,34 (2H, 2xt, J = 7,7Hz); 2,50-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,72-1,38 (5H, m); 0,96 (3H, d, J = 6,6Hz); 0,77 (3H, d, J = 6,3Hz)
33	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,52 (2H, 2xs); 7,65 và 7,54 (1H, 2xs); 4,74 và 4,41 (2H, 2xs); 4,30-4,20 (1H, m); 3,62-3,58 và 3,33-3,29 (2H, 2xm); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,04 (4H, m); 1,72-1,62 (2H, m); 1,56-1,51 và 1,42-1,38 (2H, 2xm); 0,97 và 0,76 (9H, 2xs)
35	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,49 (2H, 2xs); 7,63 và 7,55 (1H, 2xs); 5,19-5,16 và 5,10-5,06 (1H, 1xm); 4,29-4,27 và 3,99-3,97 (2H, 2xm); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,72 và 1,52 (3H, 2xs); 1,70-1,63 (2H, m)
36	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,63 và 7,55 (1H, 2xs); 4,76 và 4,44 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 3,49 và 3,26 (2H, 2xd, J = 6,8Hz); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,71-0,97 (11H, m); 0,90-0,78 (6H, m)

37	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,64 và 7,55 (1H, 2xs); 4,77 và 4,45 (2H, 2xs); 4,29-4,19 (1H, m); 3,51 và 3,28 (2H, 2xd, J = 6,8Hz); 2,51-2,43 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,73-1,54 (7H, m); 1,27-1,18 (1H, m); 0,98-0,84 (3H, m), 0,30-0,10 (4H, m)
40	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,52 và 8,45 (2H, 2xs); 7,69 và 7,60 (1H, 2xs); 7,37-7,29 (4H, m); 7,17-7,15 (1H, m); 4,87 và 4,66 (2H, 2xs); 4,64 và 4,30 (2H, 2xs); 4,30-4,21 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,09-2,04 (4H, m); 1,71-1,64 (2H, m)
41	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,68 và 7,60 (1H, 2xs); 7,33 (2H, d, J = 8,3Hz); 7,25 và 7,10 (2H, d, J = 8,3Hz); 4,82 và 4,65 (2H, 2xs); 4,61 và 4,29 (2H, 2xs); 4,29-4,20 (1H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,11-2,03 (4H, m); 1,70-1,59 (2H, m)
42	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,49 (2H, 2xs); 7,66 và 7,61 (1H, 2xs); 6,85-6,69 (3H, m); 4,83 và 4,70 (2H, 2xs); 4,62 và 4,34 (2H, 2xs); 4,28-4,21 (1H, m); 2,49-2,43 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,10-2,04 (4H, m); 1,71-1,60 (2H, m)
43	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,67 và 7,59 (1H, 2xs); 7,26-7,21, 7,15-7,70 và 6,93-6,89 (3H, 3xm); 4,92 và 4,71 (2H, 2xs); 4,71 và 4,42 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,71-1,59 (2H, m)
44	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,67 và 7,60 (1H, 2xs); 7,19-7,12 và 7,05-6,89 (3H, 2xm); 4,80 và 4,67 (2H, 2xs); 4,60 và 4,32 (2H, 2xs); 4,27-4,19 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,11-2,04 (4H, m); 1,70-1,63 (2H, m)
45	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,48 (2H, 2xs); 7,68 và 7,60 (1H, 2xs); 7,19-7,14, 7,06-6,95 và 6,82-6,78 (3H, 3xm); 4,87 và 4,73 (2H, 2xs); 4,66 và 4,42 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,70-1,60 (2H, m)
46	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,49 (2H, 2xs); 7,78 và 7,75 (1H, 2xs); 7,39 (1H, m); 6,35 (1H, m); 6,33-6,32 và 6,22-6,21 (1H, 2xm); 4,84 và 4,73 (2H, 2xs); 4,56 và 4,44 (2H, 2xs); 4,33-4,19 (1H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,73-1,62 (2H, m)
47	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,49 (2H, 2xs); 7,70 và 7,58 (1H, 2xs); 7,41-7,33 (2H, m); 6,40 và 6,26 (1H, 2xs); 4,70 (2H, s); 4,46 và 4,35 (2H, 2xs); 4,32-4,18 (1H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,72-1,59 (2H, m)
48	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,76-8,36 (5H, m); 7,71 và 7,60 (1H, 2xs); 4,94 và 4,85 (2H, 2xs); 4,74 và 4,66 (2H, 2xs); 4,26-4,18 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,11-2,03 (4H, m); 1,70-1,59 (2H, m)
49	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 8,56-8,51 và 8,49-8,43 (2H, 2xm); 7,88 và 7,82 (1H, 2xs); 7,16-6,92 (3H, m); 4,78 và 4,77 (2H, 2xs); 4,72 và 4,60 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 2,33-2,29 (1H, m); 2,28 và 1,83 (3H, 2xs); 2,07-2,03 (2H, m); 1,94-1,91 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
50	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,78 và 8,71 (1H, 2xs); 8,69 và 8,62 (1H, 2xs); 7,81 và 7,78 (1H, 2xs); 7,18-6,90 (3H, m); 4,84 và 4,81 (2H, 2xs); 4,70 và 4,59 (2H, 2xs); 4,23-4,14 (1H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,09-2,02 (2H, m); 1,99-1,90 (4H, m); 1,58-1,46 (2H, m)
51	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 8,72 và 8,66 (2H, 2xs); 7,74 và 7,72 (1H, 2xs); 7,18-7,10 (1H, m); 7,07 và 6,90 (2H, 2xd, J=6,4 Hz); 4,84 và 4,82 (2H, 2xs); 4,71 và 4,60 (2H, 2xs); 4,22-4,17 (1H, m); 2,33-2,27 (1H, m); 2,09-1,92 (6H, m); 1,55-1,49 (2H, m)

52	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,31 và 8,24 (2H, 2xs); 7,67 và 7,63 (1H, 2xs); 6,83-6,72 (3H, m); 4,84 và 4,63 (2H, 2xs); 4,47 và 4,20 (2H, 2xs); 4,27-4,25 (1H, m); 2,49-2,43 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,23 và 1,86 (6H, 2xs); 2,11-2,06 (4H, m); 1,68-1,64 (2H, m)
53	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,86 và 7,84 (1H, 2xs); 7,57-7,49 (3H, m); 7,19-7,13 (1H, m); 7,11-7,08 và 6,93-6,91 (2H, 2xm); 4,81 và 4,72 (2H, 2xs); 4,67 và 4,56 (2H, 2xs); 4,27-4,19 (1H, m); 2,34-2,27 (1H, m); 2,06-2,03 (2H, m); 1,98-1,92 (4H, m); 1,58-1,50 (2H, m)
54	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,75 (1H, s); 7,47-7,38 (1H, m); 7,18-6,88 (5H, m); 4,71 và 4,67 (2H, 2xs); 4,53 và 4,52 (2H, 2xs); 4,25-4,23 (1H, m); 3,77 và 3,67 (3H, 2xs); 2,34-2,28 (1H, m); 2,06-1,90 (6H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
55	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,86 và 7,84 (1H, 2xs); 7,68 và 7,62 (2H, 2xd, J=8,4 Hz); 7,19-6,91 (3H, m); 4,80 và 4,71 (2H, 2xs); 4,65 và 4,55 (2H, 2xs); 4,26-4,21 (1H, m); 2,35-2,28 (1H, m); 2,07-2,06 (2H, m); 1,97-1,92 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
56	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,86 và 7,84 (1H, 2xs); 7,84 và 7,76 (2H, 2xs); 7,19-6,91 (3H, m); 4,80 và 4,71 (2H, 2xs); 4,65 và 4,56 (2H, 2xs); 4,27-4,17 (1H, m); 2,34-2,27 (1H, m); 2,06-2,02 (2H, m); 1,97-1,91 (4H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
57	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,18 (1H, brs); 8,08 và 8,02 (2H, 2xs); 7,88 và 7,85 (1H, 2xs); 7,19-6,92 (3H, m); 4,84 và 4,72 (2H, 2xs); 4,68 và 4,57 (2H, 2xs); 4,27-4,18 (1H, m); 2,35-2,27 (1H, m); 2,07-2,03 (2H, m); 1,98-1,93 (4H, m); 1,60-1,51 (2H, m)
58	δ (400 MHz, CD_3CN) đồng phân quay biểu thị 7,88-7,68 (3H, m); 7,02-6,86 (3H, m); 4,79 và 4,76 (2H, 2xs); 4,62 và 4,56 (2H, 2xs); 4,35-4,29 (1H, m); 2,47-2,40 (1H, m); 2,17-2,12 (2H, m); 2,08-2,02 (4H, m); 1,67-1,62 (2H, m)
59	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 8,04-7,87 (3H, m); 7,75 và 7,52 (1H, 2xs); 7,17-7,10 (1H, m); 7,06-7,05 và 6,89-6,88 (2H, 2xm); 5,08 và 4,96 (2H, 2xs); 4,67 và 4,57 (2H, 2xs); 4,18-4,17 (1H, m); 2,32-2,25 (1H, m); 2,04-1,98 (2H, m); 1,95-1,81 (4H, m); 1,55-1,47 (2H, m)
60	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,77-7,51 (4H, m); 7,17-7,07 (1H, m); 7,05 và 6,89 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 5,07 và 4,93 (2H, 2xs); 4,68 và 4,57 (2H, 2xs); 4,18-4,17 (1H, m); 2,29-2,25 (1H, m); 2,05-1,98 (2H, m); 1,95-1,81 (4H, m); 1,53-1,47 (2H, m)
61	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,76-7,72 và 7,38-7,34 (1H, 2xm); 7,58 và 7,50 (1H, 2xs); 7,18-7,02 (2H, m); 6,83-6,71 (3H, m); 4,78 và 4,71 (2H, 2xs); 4,62 và 4,51 (2H, 2xs); 4,25-4,22 (1H, m); 2,45-2,41 (1H, m); 2,24-2,21 (2H, m); 2,10-2,02 (4H, m); 1,66-1,62 (2H, m)
62	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,84 và 8,77 (2H, 2xdd, J=4,8, 1,6 Hz); 7,89 và 7,71 (2H, 2xdd, J=4,8, 1,6 Hz); 7,76 và 7,55 (1H, 2xs); 7,15-7,10 (1H, m); 7,08-7,06 và 6,91-6,89 (2H, 2xm); 5,08 và 4,95 (2H, 2xs); 4,70 và 4,59 (2H, 2xs); 4,18-4,15 (1H, m); 2,33-2,21 (1H, m); 2,04-1,79 (6H, m); 1,53-1,45 (2H, m)
63	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,10 (1H, brs); 7,74 và 7,61 (1H, 2xs); 7,40 và 7,34 (1H, 2xs); 7,16-6,88 (3H, m); 4,74 và 4,68 (2H, 2xs); 4,55 và 4,53 (2H, 2xs); 4,21-4,12 (1H, m); 2,56 và 2,39 (3H, 2xs); 2,33-2,21 (1H, m); 2,14 và 1,97 (3H, 2xs); 2,01-1,99 (2H, m); 1,93-1,85 (4H, m); 1,55-1,47 (2H, m)

64	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,73 và 7,62 (1H, 2xs); 7,16-6,89 (3H, m); 4,81 và 4,67 (2H, 2xs); 4,61 và 4,55 (2H, 2xs); 4,20-4,11 (1H, m); 2,73 và 2,49 (3H, 2xs); 2,39 và 2,28 (3H, 2xs); 2,26-2,17 (1H, m); 2,02-1,99 (2H, m); 1,96-1,85 (4H, m); 1,53-1,43 (2H, m)
65	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57 và 7,40 (1H, 2xs); 6,78-6,65 (3H, m); 4,69 và 4,49 (2H, 2xs); 4,27 và 3,95 (2H, 2xs); 4,25-4,21 (1H, m); 2,47-2,37 (2H, m); 2,24-2,21 (2H, m); 2,09-2,03 (4H, m); 1,86-1,77 (2H, m); 1,68-1,60 (4H, m); 1,51-1,26 (6H, m)
66	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,83 và 7,82 (1H, 2xs); 7,28 và 7,21 (2H, 2xs); 7,18-7,12 (1H, m); 7,07 và 6,90 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 4,78 và 4,70 (2H, 2xs); 4,61 và 4,54 (2H, 2xs); 4,26-4,20 (1H, m); 2,28-2,21 (1H, m); 2,04-2,01 (2H, m); 1,99-1,89 (5H, m); 1,54-1,50 (2H, m); 1,04-0,96 (2H, m); 0,82-0,74 (2H, m)
67	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,84 và 7,82 (1H, 2xs); 7,18-7,09 (3H, m); 7,08 và 6,91 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 4,78 và 4,70 (2H, 2xs); 4,61 và 4,54 (2H, 2xs); 4,26-4,20 (1H, m); 3,83 và 3,78 (3H, 2xs); 2,33-2,27 (1H, m); 2,05-2,02 (2H, m); 1,97-1,91 (4H, m); 1,58-1,50 (2H, m)
68	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,98 (1H, s); 7,76-7,74 (1H, m); 7,52-7,50 (1H, m); 7,45-7,41 (1H, m); 7,12-7,05 (3H, m); 6,70 (1H, s); 5,10-4,76 (4H, m); 4,23-4,19 (1H, m); 2,27-2,21 (1H, m); 2,01-1,98 (2H, m); 1,91-1,85 (4H, m); 1,55-1,44 (2H, m)
69	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,92-7,90 và 7,75-7,73 (2H, 2xm); 7,75 và 7,49 (1H, 2xs); 7,15-7,08 (1H, m); 7,06 và 6,89 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 6,88-6,86 và 6,81-6,78 (2H, 2xm); 4,96 và 4,76 (2H, 2xs); 4,66 và 4,55 (2H, 2xs); 4,17-4,14 (1H, m); 2,29-2,23 (1H, m); 2,04-1,96 (2H, m); 1,91-1,83 (4H, m); 1,53-1,45 (2H, m)
70	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,82 (1H, s); 7,18-7,12 (1H, m); 7,07 và 6,90 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 6,85 và 6,75 (2H, 2xs); 4,75 và 4,68 (2H, 2xs); 4,58 và 4,53 (2H, 2xs); 4,25-4,19 (1H, m); 2,30-2,26 (1H, m); 2,07-2,02 (2H, m); 1,96-1,90 (4H, m); 1,58-1,48 (2H, m)
71	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,52 (2H, 2xs); 7,64 và 7,55 (1H, 2xs); 4,76 và 4,45 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 4,02-3,93 (2H, m); 3,50-3,28 (4H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (5H, m); 1,76-1,59 (5H, m); 1,46-1,36 (1H, m); 1,16-1,06 (1H, m)
72	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,64 và 7,56 (1H, 2xs); 4,91 và 4,57 (2H, 2xs); 4,31-4,18 (1H, m); 3,54 và 3,26 (2H, d, J = 6,9 Hz); 2,50-2,43 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-2,04 (4H, m); 1,72-1,60 (2H, m); 1,09-1,01 và 0,91-0,85 (1H, 2xm); 0,61-0,56 (2H, m); 0,36-0,32 (1H, m); 0,15-0,10 (1H, m)
73	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 5,00 và 4,68 (2H, 2xs); 4,27-4,19 (1H, m); 3,83-3,57 (2H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,13-2,04 (4H, m); 1,71-1,60 (2H, m); 1,43 và 1,28 (6H, d, J = 21,6Hz)
74	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,48 (2H, 2xs); 7,66 và 7,54 (1H, 2xs); 5,12 và 4,82 (2H, 2xs); 4,27-4,18 (1H, m); 3,46 và 3,13 (2H, 2xs); 3,17(3H, s); 2,49-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,70-1,59 (2H, m); 1,22 và 1,04 (6H, 2xs)
75	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,60 và 8,53 (2H, 2xs); 7,66 và 7,57 (1H, 2xs); 4,94 và 4,62 (2H, 2xs); 4,30-4,22 (2H, m); 4,04-3,98 (1H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,14-2,05 (4H, m); 1,71-1,62 (2H, m)

76	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,62 (2J, d, J = 5,2 Hz); 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,65 và 7,62 (1H, 2xs); 7,25 và 7,13 (2H, 2xd, J = 5,2 Hz); 4,86 và 4,70 (2H, 2xs); 4,66 và 4,34 (2H, 2xs); 4,27-4,22 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,10-2,05 (4H, m); 1,71-1,61 (2H, m)
77	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,70 và 7,61 (1H, 2xs); 7,31-7,25 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m);7,07-7,03 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs);4,62 và 4,30 (2H, 2xs); 4,30-4,19 (1H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 1,94-1,86 (6H, m); 1,40 (3H, s)
78	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,49 (2H, 2xs); 7,66 và 7,62 (1H, 2xs); 6,85-6,69 (3H, m); 4,83 và 4,70 (2H, 2xs);4,62 và 4,34 (2H, 2xs); 4,29-4,21 (1H, m); 2,25-2,17 (2H, m); 1,94-1,88 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs)
79	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,68 và 7,59 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,15-7,12 (1H, m); 7,06-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,61 và 4,30 (2H, 2xs); 4,25-4,17 (1H, m); 2,43-2,40 (2H, m); 2,19-2,11 (2H, m); 1,97-1,88 (2H, m); 1,41-1,34 (2H, m); 1,31 (3H, s)
80	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,48 (2H, 2xs); 7,73 và 7,64 (1H, 2xs); 7,31-7,27 (1H, m); 7,17-7,13 (1H, m); 7,07-7,03 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,62 và 4,30 (2H, 2xs); 4,58-4,51 (1H, m); 2,67-2,56 (2H, m); 2,25-2,14 (4H, m); 2,02-1,93 (2H, m)
81	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,72 và 7,63 (1H, 2xs); 7,31-7,27 (1H, m); 7,17-7,13 (1H, m); 7,07-7,03 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,62 và 4,30 (2H, 2xs); 4,41-4,34 (1H, m); 2,46-2,38 (2H, m); 2,33-2,27 (2H, m); 2,18-1,94 (4H, m)
82	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,74 và 7,66 (1H, 2xs); 7,30-7,27 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 5,26-5,14 (1H, m); 4,83 và 4,64 (2H, 2xs); 4,61 và 4,29 (2H, 2xs); 3,34-3,27 (1H, m); 3,10-2,98 (2H, m); 2,86-2,77 (2H, m)
83	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,74 và 7,65 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,90-4,82 (1H, m); 4,82 và 4,64 (2H, 2xs); 4,61 và 4,30 (2H, 2xs); 3,12-3,04 (3H, m); 2,82-2,76 (2H, m)
84	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,58 và 7,48 (1H, 2xs); 7,31-7,28 (1H, m); 7,19-7,15 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,82 và 4,66 (2H, 2xs); 4,64 và 4,40 (2H, 2xs); 4,36-4,30 (1H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,24-2,03 (9H, m), 1,71-1,59 (2H, m)
85	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,77 và 8,70 (2H, 2xs); 7,87 và 7,83 (1H, 2xs); 7,20-7,14 (1H, m); 7,10 và 6,92 (2H, 2xd, J=1,6 Hz); 4,86 và 4,72 (2H, 2xs); 4,72 và 4,57 (2H, 2xs); 4,51-4,49 (1H, m); 4,26-4,21 (1H, m); 3,87 (1H, brs); 2,32-2,29 (2H, m); 1,81-1,78 (2H, m); 1,60-1,58 (4H, m)
86	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,48 (2H, 2xs); 7,69 và 7,60 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,61 và 4,29 (2H, 2xs); 4,60-4,52 (1H, m); 3,04-2,97 (1H, m); 2,91 và 2,90 (3H, 2xs); 2,54-2,34 (4H, m); 2,13-2,06 (2H, m); 2,01-1,91 (2H, m)
87	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,70 và 7,61 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,07-7,03 (2H, m); 4,82 và 4,65 (2H, 2xs); 4,60 và 4,29 (2H, 2xs); 4,33-4,23 (1H, m); 3,01-2,93 (1H, m); 2,90 (3H, s); 2,44-2,41 (2H, m); 2,26-2,09 (4H, m); 1,87-1,76 (2H, m)

88	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,69 và 7,60 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 5,45 và 5,29 (2H, 2xs); 4,83 và 4,64 (2H, 2xs); 4,61 và 4,29 (2H, 2xs); 4,29-4,21 (1H, m); 2,30-2,24 (1H, m); 2,14 -2,03 (6H, m); 1,77-1,67 (2H, m)
89	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,52 và 8,47 (2H, 2xs); 7,68 và 7,59 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,12 (1H, m); 7,06-7,02 (2H, m); 5,93 (1H, t, J = 5,9Hz); 4,82 và 4,64 (2H, 2xs); 4,60 và 4,29 (2H, 2xs); 4,29-4,23 (1H, m); 3,77-3,73 (2H, m); 2,30-2,17 (2H, m); 2,10 -2,03 (6H, m); 1,78-1,71 (2H, m)
90	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,43 và 8,39 (2H, 2xs); 7,59 và 7,55 (1H, 2xs); 7,38-7,35 và 7,16-7,12 (2H, 2xm); 7,07-7,02 (2H, m); 5,60-5,45 (1H, m); 5,08-5,04, 4,75-4,71 và 3,98-3,88 (1H, 3xm); 4,60-4,54 (2H, m); 4,29-4,21 (1H, m); 3,32-3,20 (1H, m); 2,48-2,42 (1H, m); 2,25 -2,22 (2H, m); 2,10-2,04 (4H, m); 1,70-1,60 (2H, m)
91	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,58 và 7,52 (1H, 2xs); 7,38-7,31 (2H, m); 7,26-7,17 (2H, m); 7,12-7,00 (3H, m); 6,53 và 6,13 (1H, 2xddd, J = 47,5, 9,8, 3,2Hz); 5,40, 4,80, 4,63 và 4,58 (2H, 4xd J = 15,1Hz); 4,25-3,92 và 3,34-3,22 (3H, 2xm); 2,49-2,43 (1H, m); 2,26 -2,22 (2H, m); 1,70-1,59 (2H, m)
92	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,67 và 7,59 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 5,05-4,93 (1H, m); 4,83 và 4,64 (2H, 2xs); 4,61 và 4,29 (2H, 2xs), 3,35-3,27 (1H, m); 2,50-2,25 (4H, m); 2,23-2,09 (1H, m); 2,04-1,95 (1H, m)
93	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,48 (2H, 2xs); 7,71 và 7,62 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,94-4,78 (2H, m); 4,65 (1H, s); 4,61 và 4,30 (2H, 2xs); 3,08-3,00 (1H, m); 2,58-2,50 (2H, m); 2,26-2,12 (4H, m)
94	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,73 và 7,57 (1H, 2xs); 7,13 và 7,06 (2H, 2xd, J=7,8 Hz); 4,88 và 4,51 (2H, 2xs); 4,24-4,16 (1H, m); 3,52-3,32 (2H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,94-1,84 (6H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,83 (9H, 2xs)
95	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,68 và 7,54 (1H, 2xs); 4,94 và 4,74 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,77-3,74 (1H, m); 3,63 (1H, t, J=4,9 Hz); 3,53 (1H, t, J=5,4 Hz); 3,41 (1H, t, J=5,4 Hz); 2,50-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,72-1,60 (2H, m); 1,16 và 1,15 (9H, 2xs)
96	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,39-7,22 (5H, m); 7,10-7,01 (3H, m); 5,03 và 4,74 (2H, 2xs); 4,32 và 3,85 (2H, 2xt, J=13,6 Hz); 4,20-4,16 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,25-2,23 (2H, m); 2,09-2,04 (4H, m); 1,69-1,59 (2H, m)
97	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,23-8,17 (1H, m); 7,98 và 7,91 (2H, 2xs); 7,87 và 7,84 (1H, 2xs); 7,77-7,75 (1H, m); 7,19-7,13 (1H, m); 7,12-7,08 và 6,93-6,91 (2H, m); 4,84 và 4,72 (2H, 2xs); 4,68 và 4,57 (2H, 2xs); 4,26-4,17 (1H, m); 2,34-2,25 (1H, m); 2,07-2,01 (2H, m); 1,99-1,90 (4H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
98	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 7,95-7,85 (3H, m); 7,19-7,13 (1H, m); 7,12-7,08 và 6,94-6,91 (2H, m); 4,84 và 4,72 (2H, 2xs); 4,69 và 4,57 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 2,37-2,28 (1H, m); 2,07-2,02 (2H, m); 1,98-1,90 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
99	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,17 (1H, brs); 7,81-7,41 (5H, m); 7,17-6,88 (3H, m); 4,88 và 4,83 (2H, 2xs); 4,72 và 4,60 (2H, 2xs); 4,25-4,12 (1H, m); 2,30-2,23 (1H, m); 2,05-2,00 (2H, m); 1,97-1,88 (4H, m); 1,56-1,46 (2H, m)

100	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,39-7,30 (3H, m); 7,14-6,97 (5H, m); 4,89-3,46 (6H, m); 2,49-2,40 (1H, m); 2,26-2,20 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,70-1,60 (2H, m); 1,46 và 1,28 (3H, 2xd, J=7,3 Hz)
101	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,52 (2H, 2xs); 7,63 và 7,55 (1H, 2xs); 4,74 và 4,44 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 3,49 và 3,30 (2H, 2xd, J=6,7 Hz); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-1,35 (15H, m)
102	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,72 và 7,56 (1H, 2xs); 4,86 và 4,54 (2H, 2xs); 4,27-4,17 (1H, m); 3,45-3,35 (2H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,11-2,02 (4H, m); 1,70-1,12 (12H, m); 0,99 và 0,83 (3H, 2xs)
103	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58-8,47 (3H, m); 7,76-7,47 (2H, m); 7,26-7,11 (2H, m); 4,94 và 4,82 (2H, 2xs); 4,71 và 4,65 (2H, 2xs); 4,27-4,18 (1H, m); 2,48-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,09-2,05 (4H, m); 1,71-1,57 (2H, m)
104	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,63-8,44 (2H, m); 8,54 và 8,49 (2H, 2xs); 7,97-7,93 (1H, m); 7,71 và 7,61 (1H, 2xs); 7,52-7,34 (1H, m); 4,89 và 4,68 (2H, 2xs); 4,68 và 4,39 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 2,49-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,71-1,60 (2H, m)
105	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,71 và 7,62 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,62 và 4,30 (2H, 2xs); 4,36-4,28 (1H, m); 2,50-2,46 (2H, m); 2,10-1,88 (6H, m)
106	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,92 và 7,80 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,17-7,14 (1H, m); 7,07-7,03 (2H, m); 4,84 và 4,65 (2H, 2xs); 4,62 và 4,31 (2H, 2xs); 4,49-4,39 (1H, m); 2,43-2,31 (4H, m); 2,11-2,03 (2H, m); 1,84-1,75 (2H, m)
107	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,14 (1H, brs); 7,90-7,53 (4H, m); 7,17-6,86 (3H, m); 4,90 và 4,86 (2H, 2xs); 4,72 và 4,60 (2H, 2xs); 4,26-4,12 (1H, m); 2,34-2,26 (1H, m); 2,05-2,01 (2H, m); 1,98-1,89 (4H, m); 1,58-1,46 (2H, m)
108	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,15 (1H, brs); 7,58-6,70 (7H, m); 4,88-3,62 (6H, m); 2,35-2,29 (1H, m); 2,09-1,86 (6H, m); 1,59-1,45 (2H, m); 1,40 và 1,22 (3H, 2xd, J=7,0 Hz)
109	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,62 và 8,53 (2H, 2xs); 7,81 và 7,68 (1H, 2xs); 7,21-6,81 (3H, m); 5,32-3,40 (6H, m); 3,18 và 2,93 (3H, 2xs); 2,34-2,26 (1H, m); 2,08-1,90 (6H, m); 1,60-1,47 (2H, m)
110	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,52 (2H, 2xs); 7,73 và 7,56 (1H, 2xs); 4,89 và 4,63 (2H, 2xs); 4,49 và 4,14 (2H, 2xs); 4,32-4,20 (1H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,14-2,04 (4H, m); 1,72-1,62 (2H, m); 1,20 (9H, s)
111	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,73 và 7,63 (1H, 2xs); 7,39-7,30 (1H, m); 7,19-6,85 (3H, m); 6,71 và 6,64 (2H, 2xd, J=8,4 Hz); 4,64-4,38 (4H, m); 4,27-4,15 (1H, m); 3,70 và 3,62 (6H, 2xs); 2,35-2,23 (1H, m); 2,09-1,90 (6H, m); 1,58-1,47 (2H, m)
112	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,71 và 7,62 (1H, 2xs); 7,12-6,80 (5H, m); 4,76-4,47 (4H, m); 4,34-4,26 (1H, m); 3,82 và 3,74 (3H, 2xs); 2,42-2,35 (1H, m); 2,19-2,03 (6H, m); 1,67-1,56 (2H, m)
113	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57 và 7,41 (1H, 2xs); 6,79-6,65 (3H, m); 4,70 và 4,50 (2H, 2xs); 4,28-3,95 (3H, m); 2,92-2,84 và 2,66-2,58 (1H, 2xm); 2,47-2,40 (1H, m); 2,24-2,21 (2H, m); 2,09-2,03 (4H, m); 1,85-1,42 (10H, m)

114	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,68 và 7,54 (1H, 2xs); 5,02 và 4,62 (1H, 2xd, J=19,0 Hz); 4,48 và 4,33 (1H, 2xd, J=19,0 Hz); 4,31-4,19 (1H, m); 3,80 (1H, q, J=7,0 Hz); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,12-2,04 (4H, m); 1,72-1,62 (2H, m); 1,30 và 1,22 (3H, 2xd, J=7,0 Hz); 0,99 và 0,88 (9H, 2xs)
115	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,68 và 7,54 (1H, 2xs); 5,02 và 4,62 (1H, 2xd, J=19,0 Hz); 4,48 và 4,33 (1H, 2xd, J=19,0 Hz); 4,31-4,20 (1H, m); 3,80 (1H, q, J=7,0 Hz); 2,50-2,43 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,12-2,04 (4H, m); 1,69-1,63 (2H, m); 1,30 và 1,22 (3H, 2xd, J=7,0 Hz); 0,99 và 0,88 (9H, 2xs)
116	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,74 và 8,67 (2H, 2xs); 7,83 và 7,77 (1H, 2xs); 7,40-7,11 (4H, m); 6,80 (2H, brs); 4,73 và 4,67 (2H, 2xs); 4,59 và 4,50 (2H, 2xs); 4,15-4,09 (1H, m); 2,56-2,49 (2H, m); 2,14-2,11 (2H, m); 1,76-1,72 (2H, m); 1,48-1,42 (2H, m)
117	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,74 và 8,67 (2H, 2xs); 7,87 và 7,81 (1H, 2xs); 7,65 (2H, brs); 7,40-7,13 (4H, m); 4,72 và 4,68 (2H, 2xs); 4,59 và 4,51 (2H, 2xs); 4,27-4,21 (1H, m); 2,18-2,07 (4H, m); 1,81-1,78 (4H, m)
118	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,59 (1H, s); 7,38 và 7,33 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 7,17 (1H, t, J =8,0 Hz); 6,83-6,78 (1H, m); 6,49 và 6,35 (2H, 2xd, J=6,0 Hz); 4,57 và 4,34 (2H, 2xs); 4,25 và 4,10 (2H, 2xs); 4,25-4,17 (1H, m); 2,17-1,84 (9H, m); 1,65-1,54 (4H, m); 1,30-1,28 (2H, m)
119	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,07 và 8,02 (2H, 2xs); 7,63 và 7,53 (1H, 2xs); 6,85-6,67 (3H, m); 4,81-4,21 (5H, m); 3,89 và 3,83 (6H, 2xs); 2,48-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,11-2,06 (4H, m); 1,71-1,60 (2H, m)
120	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,81 và 7,79 (1H, 2xs); 7,50 và 7,44 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 7,21-6,83 (3H, m); 4,80 và 4,52 (2H, 2xs); 4,27-4,15 (1H, m); 3,62-2,89 (4H, m); 2,34-2,24 (1H, m); 2,07-1,88 (6H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
121	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 9,33-8,95 (2H, m); 8,81-8,64 (2H, m); 8,11 và 7,91 (1H, 2xs); 5,32-4,59 (4H, m); 4,26-4,18 (1H, m); 3,67-3,25 (3H, m); 2,87-2,79 (1H, m); 2,34-2,28 (1H, m); 2,05-1,43 (13H, m)
122	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 11,61 (1H, brs); 7,79 và 7,75 (1H, 2xs); 7,16-7,07 (2H, m); 6,89 (1H, d, J=6,4 Hz); 6,04 và 5,97 (1H, 2xs); 4,67 và 4,62 (2H, 2xs); 4,59 và 4,58 (2H, 2xs); 4,24-4,13 (1H, m); 2,26-2,18 (1H, m); 2,20 và 2,03 (3H, 2xs); 2,03-2,00 (2H, m); 1,90-1,88 (4H, m); 1,71 và 1,61 (3H, 2xs); 1,56-1,47 (2H, m)
123	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,70 và 7,56 (1H, 2xs); 4,84 và 4,50 (2H, 2xs); 4,29-4,19 (1H, m); 3,40-3,12 (2H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-1,94 (6H, m); 1,74-1,36 (15H, m)
124	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,93-7,68 (4H, m); 7,18-6,90 (3H, m); 4,88-4,14 (5H, m); 2,34-2,26 (1H, m); 2,09-1,88 (6H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
125	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57-8,50 (2H, m); 7,65-7,53 (1H, m); 4,72-4,42 (2H, m); 4,30-4,18 (1H, m); 3,78-3,32 (2H, m); 2,51-1,19 (15H, m); 0,82-0,69 (9H, m)
126	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57-8,50 (2H, m); 7,66-7,53 (1H, m); 4,73-4,42 (2H, m); 4,30-4,19 (1H, m); 3,78-3,32 (2H, m); 2,48-1,19 (15H, m); 0,82-0,69 (9H, m)
127	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 7,86-7,74 (3H, m); 7,19-6,91 (3H, m); 4,82-4,56 (4H, m); 4,28-4,17 (1H, m); 2,35-2,27 (1H, m); 2,07-1,92 (6H, m); 1,60-1,49 (2H, m)

129	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54 và 8,48 (2H, 2xs); 7,73 và 7,63 (1H, 2xs); 7,31-7,26 (1H, m); 7,14-7,03 (3H, m); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,62 và 4,31 (2H, 2xs); 4,31-4,23 (1H, m); 2,60-2,41 (4H, m); 2,17-2,01 (4H, m)
130	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,66 và 7,54 (1H, 2xs); 4,83-4,45 (2H, m); 4,29-4,17 (1H, m); 3,73-3,21 (4H, m); 2,50-2,41 (1H, m); 2,26-2,22 (2H, m); 2,13-1,94 (4H, m); 1,74-1,34 (7H, m); 1,23-1,06 (6H, m)
131	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,60-8,50 (2H, m); 7,65-7,54 (1H, m); 4,80-4,46 (2H, m); 4,31-3,99 (2H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,27-1,93 (9H, m); 1,81-1,56 (4H, m); 0,89-0,76 (9H, m)
132	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,60-8,50 (2H, m); 7,65-7,54 (1H, m); 4,86-4,46 (2H, m); 4,31-3,98 (2H, m); 2,50-2,44 (1H, m); 2,27-1,99 (9H, m); 1,82-1,62 (4H, m); 0,89-0,76 (9H, m)
133	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,98 và 8,93 (1H, 2xs); 7,66 và 7,63 (1H, 2xs); 6,84-6,74 (3H, m); 4,84-4,23 (5H, m); 2,45 và 2,04 (6H, 2xs); 2,28-2,02 (7H, m); 1,71-1,60 (2H, m)
134	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,37 và 8,31 (1H, 2xd, J=5,1 Hz); 7,89 và 7,81 (1H, 2xs); 7,18-6,92 (4H, m); 4,75-4,61 (4H, m); 4,27-4,14 (1H, m); 2,37 và 2,22 (3H, 2xs); 2,33-2,25 (1H, m); 2,06-1,87 (6H, m); 1,89 và 1,73 (3H, 2xs); 1,58-1,46 (2H, m)
135	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,52 (2H, s); 7,62 (1H, s); 6,86-6,74 (3H, m); 4,79 (2H, s); 4,67 và 4,49 (2H, 2xs); 4,35-4,30 (1H, m); 2,47-2,41 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,07-1,93 (4H, m); 1,72-1,62 (2H, m)
136	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 8,02-7,72 (4H, m); 7,17-6,87 (3H, m); 4,88-4,62 (4H, m); 4,26-4,12 (1H, m); 2,33-2,24 (1H, m); 2,05-1,89 (6H, m); 1,57-1,47 (2H, m)
137	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,85 và 7,83 (1H, 2xs); 7,42 và 7,25 (2H, 2xd, J=0,7 Hz); 7,18-6,90 (3H, m); 4,79-4,55 (4H, m); 4,27-4,16 (1H, m); 2,34-2,28 (4H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,59-1,48 (2H, m)
138	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57 và 7,55 (1H, 2xs); 7,35-7,18 (3H, m); 6,92 và 6,65 (2H, 2xd, J=5,7 Hz); 6,78-6,72 (1H, m); 6,61-6,46 và 6,19-6,04 (1H, 2xm); 5,01-4,62 (2H, m); 4,27-4,15 (2H, m); 4,02-3,93 và 3,39-3,26 (1H, 2xm); 2,28-2,18 (2H, m); 1,96-1,90 (6H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs)
139	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57 và 7,55 (1H, 2xs); 7,35-7,18 (3H, m); 6,92 và 6,65 (2H, 2xd, J=6,1 Hz); 6,78-6,72 (1H, m); 6,61-6,46 và 6,19-6,04 (1H, 2xm); 5,01-4,62 (2H, m); 4,27-4,15 (2H, m); 4,02-3,93 và 3,39-3,26 (1H, 2xm); 2,26-2,19 (2H, m); 1,96-1,90 (6H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs)
141	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 9,45 (1H, brs); 8,74 và 8,68 (2H, 2xs); 7,86 và 7,74 (1H, 2xs); 7,13 và 6,98 (2H, 2xd, J=8,5 Hz); 6,75-6,69 (2H, m); 4,66 và 4,58 (2H, 2xs); 4,50 và 4,39 (2H, 2xs); 4,27-4,19 (1H, m); 2,34-2,27 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,59-1,48 (2H, m)
142	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 7,82-7,79 và 7,52-7,50 (1H, 2xm); 7,75 và 7,50 (1H, 2xs); 7,30-6,87 (6H, m); 6,80-6,74 (1H, m); 6,57-6,52 và 6,45-6,41 (1H, 2xm); 4,98 và 4,76 (2H, 2xs); 4,66 và 4,55 (2H, 2xs); 4,21-4,12 (1H, 2xm); 2,33-2,19 (1H, m); 2,05-1,77 (6H, m); 1,56-1,42 (2H, m)
143	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 7,75 và 7,48 (1H, 2xs); 7,62 và 7,32 (1H, 2xs); 7,16-6,86 (6H, m); 6,73-6,67 (1H, m); 4,97 và 4,75 (2H, 2xs); 4,65 và 4,55 (2H, 2xs); 4,22-4,11 (1H, m); 2,33-2,22 (1H, m); 2,19 và 2,09 (3H, 2xs); 2,05-1,78 (6H, m); 1,56-1,42 (2H, m)

144	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69-7,52 (3H, m); 4,97 và 4,73 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 3,94-3,40 (4H, m); 2,49-2,43 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,70-1,62 (2H, m); 1,31-1,14 (9H, m)
145	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,36 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,63 (1H, s) , 7,26-7,06 (4H, m); 4,76-4,54 (4H, m); 4,30-4,25 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,05 (4H, m); 1,68-1,58 (2H, m)
146	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 9,11 và 9,08 (1H, 2xs); 8,82 và 8,60 (2H, 2xs); 7,94 và 7,88 (1H, 2xs); 7,59-7,46 (3H, m); 4,87 và 4,78 (2H, 2xs); 4,74 và 4,61 (2H, 2xs); 4,26-4,19 (1H, m); 2,35-2,27 (1H, m); 2,07-1,88 (6H, m); 1,59-1,48 (2H, m)
147	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,17 (1H, brs); 9,68 (1H, brs); 8,74 và 8,68 (2H, 2xs); 7,76 và 7,75 (1H, 2xs); 7,20-7,08 và 6,92-6,71 (4H, m); 4,73-4,45 (4H, m); 4,27-4,19 (1H, m); 2,34-2,26 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
148	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,11 (1H, brs); 8,75 và 8,70 (2H, 2xs); 7,36 và 7,26 (1H, 2xs); 7,20-7,14 (1H, m); 7,08-7,06 và 6,98-6,95 (2H, 2xm); 5,00-4,50 (4H, m); 4,37-4,31 (1H, m); 2,31-2,24 (1H, m); 2,03-1,91 (4H, m); 1,87-1,78 (2H, m); 1,63-1,53 (2H, m); 1,38 và 1,33 (9H, 2xs)
149	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69-7,52 (3H, m); 4,97 và 4,74 (2H, 2xs); 4,29-4,19 (1H, m); 3,94-3,37 (4H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,95-1,86 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,16 và 1,14 (9H, 2xs)
150	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,52 (2H, 2xs); 7,64 và 7,52 (1H, 2xs); 4,94 và 4,57 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,84 và 3,73 (2H, 2xs); 2,49-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,73-1,60 (2H, m); 1,10-1,06 (4H, m)
151	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,12 (1H, brs); 9,26-9,25 và 9,05-9,04 (1H, 2xm); 9,21-9,20 và 9,16-9,15 (1H, 2xm); 7,92 và 7,85 (1H, 2xs); 7,66-7,46 (4H, m); 4,85 và 4,78 (2H, 2xs); 4,75 và 4,63 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,06-2,02 (2H, m); 1,97-1,90 (4H, m); 1,59-1,48 (2H, m)
152	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,18 (1H, brs); 9,09-8,98 (1H, m); 8,68-8,63 (1H, m); 7,75 và 7,70 (1H, 2xs); 7,18-7,10 (1H, m); 7,08-7,06 (1H, m); 6,94-6,91 (1H, m); 5,02 và 4,96 (2H, 2xs); 4,73 và 4,60 (2H, 2xs); 4,24-4,13 (1H, m); 2,33-2,22 (1H, m); 2,05-1,99 (2H, m); 1,94-1,86 (4H, m); 1,56-1,45 (2H, m)
153	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,07 (1H, brs); 9,50 (1H, brs); 8,74 và 8,68 (2H, 2xs); 7,82 và 7,75 (1H, 2xs); 7,17-7,10 (1H, m); 6,79-6,58 (3H, m); 4,70 và 4,61 (2H, 2xs); 4,53 và 4,43 (2H, 2xs); 4,28-4,21 (1H, m); 2,35-2,26 (1H, m); 2,07-2,03 (2H, m); 1,98-1,91 (4H, m); 1,60-1,48 (2H, m)
155	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,54 (1H, 2xs); 4,83 và 4,54 (2H, 2xs); 4,54-4,46 và 3,75-3,68 (1H, 2xm); 4,30-4,21 (1H, m); 3,96-3,87 (1H, m); 2,74-2,72 và 2,51-2,40 (3H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,14-2,00 (6H, m); 1,72-1,61 (2H, m); 1,18 và 1,12 (9H, 2xs)
156	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,40 (1H, brs); 8,77 và 8,70 (2H, 2xs); 7,84 và 7,80 (1H, 2xs); 7,19-7,08 và 6,92-6,90 (3H, m); 4,85-4,56 (4H, m); 4,27-4,14 (1H, m); 2,20-2,17 (2H, m); 2,04-1,95 (2H, m); 1,78-1,75 (2H, m); 1,48-1,43 (2H, m); 1,33-1,24 (2H, m); 0,80 (3H, t, J=7,5 Hz)
157	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,15 (1H, brs); 8,81 và 8,74 (2H, 2xs); 7,85-7,74 (2H, m); 4,95-4,76 (2H, m); 4,26-4,19 (1H, m); 3,88-3,25 (3H, m); 2,34-1,73 (11H, m); 1,59-1,49 (2H, m)

158	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,17 (1H, brs); 8,81 và 8,74 (2H, 2xs); 7,85-7,74 (2H, m); 4,93-4,76 (2H, m); 4,26-4,19 (1H, m); 3,86-3,25 (3H, m); 2,35-1,73 (11H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
159	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,52 (2H, 2xs); 7,56 và 7,43 (1H, 2xs); 6,86-6,77 (3H, m); 4,91-4,67 (6H, m); 4,32-4,23 (1H, m); 2,48-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,07-1,99 (4H, m); 1,72-1,61 (2H, m)
160	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,48 (2H, 2xs); 7,64 và 7,56 (1H, 2xs); 5,09 và 4,80 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 3,96 và 3,75 (2H, 2xs); 2,50-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,69-1,42 (10H, m); 1,40 và 1,39 (3H, 2xs)
161	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,48 (2H, 2xs); 7,67 và 7,59 (1H, 2xs); 7,19-7,13 (3H, m); 6,73 (2H, d, J=6,8 Hz); 4,93 và 4,72 (2H, 2xd, J=18,8 Hz); 4,12-4,04 (1H, m); 3,50 (1H, brs); 3,18-3,14 (1H, m); 2,43-2,37 (1H, m); 2,21-2,07 (4H, m); 1,92-1,52 (4H, m); 1,35-1,30 (1H, m); 1,14-1,09 (1H, m)
162	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,50 (2H, brs); 7,43 (1H, s); 6,90-6,72 (3H, m); 4,79-4,72 (2H, m); 4,68 và 4,59 (2H, 2xs); 4,15-4,08 (1H, m); 3,35-3,25 (1H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,10-1,90 (6H, m); 1,40-1,38 (6H, m)
164	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,17 (1H, brs); 8,71 (2H, s); 7,57-6,99 (4H, m); 5,00-4,68 (4H, m); 4,20-4,12 (1H, m); 2,38-2,21 (4H, m); 2,02-1,95 (2H, m); 1,86-1,80 (4H, m); 1,59-1,48 (2H, m)
165	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 9,12 (1H, s); 8,78 và 8,72 (2H, 2xs); 7,86 và 7,77 (1H, 2xs); 4,97 và 4,84 (2H, 2xs); 4,77 và 4,74 (2H, 2xs); 4,25-4,18 (1H, m); 2,28-2,22 (1H, m); 2,05-1,90 (6H, m); 1,57-1,48 (2H, m)
166	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,52 và 8,47 (2H, 2xs); 7,63 và 7,54 (1H, 2xs); 7,30-7,26 (1H, m); 7,16-7,13 (1H, m); 7,07-7,00 (2H, m); 4,82 và 4,63 (2H, 2xs); 4,57 và 4,26 (2H, 2xs); 2,31-2,22 (6H, m); 2,07-2,04 (6H, m)
167	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,19 (1H, brs); 8,77 và 8,71 (2H, 2xs); 7,88 và 7,80 (1H, 2xs); 7,62 và 7,54 (1H, 2xs); 4,80-4,52 (4H, m); 4,28-4,20 (1H, m); 2,34-2,28 (1H, m); 2,07-1,92 (6H, m); 1,59-1,49 (2H, m)
168	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,25 (1H, brs); 8,78 và 8,71 (2H, 2xs); 7,81-7,77 (2H, m); 5,03-4,81 (4H, m); 4,26-4,19 (1H, m); 2,32-2,24 (1H, m); 2,06-1,93 (6H, m); 1,57-1,48 (2H, m)
169	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,66-4,18 (4H, m); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,15-2,03 (4H, m); 1,73-1,42 (9H, m); 1,14-1,07 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)
170	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,10 (1H, brs); 8,76 và 8,69 (2H, 2xs); 7,87-7,52 (5H, m); 4,84 và 4,75 (2H, 2xs); 4,72 và 4,60 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 2,36-2,26 (1H, m); 2,07-2,02 (2H, m); 1,98-1,91 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
171	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,14 (1H, brs); 8,75 và 8,69 (2H, 2xs); 7,87-7,80 (3H, m); 7,56 và 7,41 (2H, 2xd, J=8,3 Hz); 4,80 và 4,78 (2H, 2xs); 4,69 và 4,63 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 2,36-2,26 (1H, m); 2,07-2,02 (2H, m); 1,98-1,90 (4H, m); 1,60-1,49 (2H, m)
172	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,61 và 8,53 (2H, 2xs); 7,66 và 7,57 (1H, 2xs); 5,03-4,93 (1H, m); 4,80-4,72 (1H, m); 4,63-3,99 (6H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,28-2,24 (2H, m); 2,14-2,04 (4H, m); 1,91 và 1,87 (3H, 2xs); 1,72-1,59 (2H, m)

173	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,61 và 8,52 (2H, 2xs); 7,65 và 7,57 (1H, 2xs); 5,00-4,19 (8H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,14-2,04 (4H, m); 1,72-1,61 (2H, m); 1,23-1,17 (9H, m)
174	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,62 và 4,42 (2H, 2xs); 4,31-4,18 (1H, m); 3,55-3,50 (1H, m); 2,52-2,41 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,15-2,03 (4H, m); 1,88-1,30 (10H, m); 1,19-0,97 (2H, m)
175	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,51 (2H, 2xs); 7,67 và 7,56 (1H, 2xs); 4,86-4,78 và 3,74-3,66 (1H, 2xm); 4,63 và 4,43 (2H, 2xs); 4,32-4,17 (1H, m); 2,53-2,42 (1H, m); 2,28-1,59 (16H, m)
177	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,53 và 8,47 (2H, 2xs); 7,64 và 7,55 (1H, 2xs); 7,32-7,26 (1H, m); 7,17-7,13 (1H, m); 7,07-7,02 (2H, m); 4,83 và 4,64 (2H, 2xs); 4,60 và 4,29 (2H, 2xs); 2,57 và 2,53 (2H, 2xs); 2,33-2,25 (4H, m); 2,21-1,99 (2H, m); 1,95-1,88 (2H, m)
178	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56-8,51 (2H, m); 7,56-7,46 (1H, m); 7,12-6,76 (4H, m); 4,82-4,78 (2H, m); 4,67-4,57 (2H, m); 4,53-4,38 (1H, m); 2,41-2,38 (2H, m); 2,18-2,08 (2H, m); 1,99-1,93 (2H, m); 1,43-1,36 (2H, m); 1,30 (3H, s)
179	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,16 (1H, brs); 7,79 và 7,78 (1H, 2xs); 7,56-7,45 (2H, m); 7,18-6,88 (3H, m); 4,78 và 4,73 (2H, 2xs); 4,69 và 4,56 (2H, 2xs); 4,26-4,14 (1H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,09-1,90 (6H, m); 1,58-1,46 (2H, m)
180	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,50 và 8,42 (2H, 2xs); 7,72 và 7,58 (1H, 2xs); 7,23-7,15 (4H, m); 5,62-5,54 và 4,80-4,72 (1H, 2xm); 4,58 và 4,42 (2H, 2xs); 4,31-4,23 (1H, m); 3,42-3,02 (m, 4H); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,71-1,61 (2H, m)
181	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,51 (2H, 2xs); 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 4,99-4,91 và 3,84-3,76 (1H, 2xm); 4,65 và 4,45 (2H, 2xs); 4,33-4,17 (1H, m); 4,08-3,98 (2H, m); 3,59-3,53 và 3,28-3,22 (2H, 2xm); 2,52-2,41 (1H, m); 2,28-2,22 (2H, m); 2,16-2,03 (4H, m); 1,82-1,59 (6H, m)
182	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 4,76-4,67 và 3,62-3,56 (1H, 2xm); 4,67 và 4,46 (2H, 2xs); 4,31-4,19 (1H, m); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,17-1,96 (4H, m); 1,83-1,55 (8H, m); 0,94-0,86 (2H, m); 0,38-0,29 (2H, m); 0,19-0,15 (2H, m)
183	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,55 (1H, 2xs); 5,23-5,14 và 4,31-4,18 (2H, m); 4,65-4,42 (2H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,14-2,03 (4H, m); 1,97-1,32 (8H, m); 1,08-0,87 (6H, m)
185	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 5,01-4,95 và 4,17-4,09 (1H, 2xm); 4,58 và 4,42 (2H, 2xs); 4,30-4,17 (1H, m); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,14-1,50 (14H, m)
187	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,56 (1H, 2xs); 4,95-4,17 và 3,57-3,50 (4H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,15-2,03 (4H, m); 1,94-0,98 (14H, m)
189	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 7,39 và 7,31 (2H, 2xs); 4,66 và 4,42 (2H, 2xs); 4,61-4,52 và 3,49-3,43 (1H, 2xm); 4,31-4,14 (1H, m); 2,51-2,42 (1H, m); 2,27-2,22 (2H, m); 2,15-2,02 (4H, m); 1,72-1,40 (9H, m); 1,13-1,05 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)

190	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,67 và 7,56 (1H, 2xs); 7,14 và 7,06 (2H, 2xd, J=8,1 Hz); 4,67 và 4,43 (2H, 2xs); 4,61-4,53 và 3,52-3,44 (1H, 2xm); 4,30-4,15 (1H, m); 2,29-2,14 (2H, m); 1,99-1,85 (6H, m); 1,65-1,39 (10H, m); 1,13-1,06 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)
191	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 7,39 và 7,31 (2H, 2xs); 4,66 và 4,43 (2H, 2xs); 4,61-4,53 và 3,52-3,44 (1H, 2xm); 4,30-4,15 (1H, m); 2,29-2,14 (2H, m); 1,99-1,86 (6H, m); 1,65-1,40 (10H, m); 1,13-1,02 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)
192	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,55 (1H, 2xs); 4,81 và 4,47 (2H, 2xs); 4,28-4,17 (1H, m); 3,71-3,59 (2H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,12-2,03 (4H, m); 1,72-1,06 (15H, m)
193	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,52 (1H, 2xs); 7,14-7,05 (2H, m); 4,82 và 4,45 (2H, 2xs); 4,27-4,17 (1H, m); 3,70-3,57 (2H, m); 2,46-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,12-2,02 (4H, m); 1,78-1,05 (15H, m)
194	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,67 và 7,56 (1H, 2xs); 5,00 và 4,69 (2H, 2xs); 4,29-4,19 (1H, m); 3,98-3,70 (2H, m); 2,50-2,42 (1H, m); 2,27-2,23 (2H, m); 2,13-2,03 (4H, m); 1,94-1,52 (10H, m)
195	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 12,80 (1H, brs); 7,52 (1H, s); 7,33 (1H, d, J=7,1 Hz); 7,26-7,23 (2H, m); 7,03-7,00 (2H, m); 6,46 (1H, d, J=7,1 Hz); 4,79 (2H, s); 4,43 (2H, s); 4,26-4,19 (1H, m); 2,39-2,32 (1H, m); 2,23-2,19 (2H, m); 2,14-2,09 (4H, m); 1,60-1,53 (2H, m)
196	δ (400 MHz, DMSO- d_6) 8,80 và 8,73 (2H, 2xs); 7,72 và 7,59 (1H, 2xs); 7,37-7,04 (1H, m); 4,78 (2H, s); 4,39-4,24 và 3,72-3,64 (2H, m); 2,21-2,15 (2H, m); 2,04-1,91 (2H, m); 1,83-1,23 (11H, m); 1,15-1,10 (4H, m); 0,91-0,84 (6H, m)
197	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57-6,77 (7H, m); 4,82-4,38 (5H, m); 2,41-2,37 (2H, m); 2,17-2,09 (2H, m); 1,98-1,91 (2H, m); 1,43-1,35 (2H, m); 1,30 (3H, s)
198	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,67 và 7,55 (1H, 2xs); 5,38-5,33 và 4,52-4,47 (1H, 2xm); 4,73 và 4,58 (2H, 2xs); 4,31-4,17 (1H, m); 4,10-4,03 (1H, m); 3,91-3,84 (1H, m); 3,79-3,52 (2H, m); 2,51-2,43 (1H, m); 2,28-1,91 (6H, m); 1,73-1,59 (4H, m)
199	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,53 (1H, 2xs); 7,12 và 7,05 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 5,09-4,99 và 4,58-4,15 (4H, m); 2,31-1,89 (10H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 1,30-1,24 (2H, m); 1,07-0,96 (8H, m)
200	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,67 và 7,54 (1H, 2xs); 4,73 và 4,43 (2H, 2xs); 4,32-4,16 (1H, m); 3,79 và 3,59 (2H, 2xd, J=7,7 Hz); 2,85-2,77 và 2,64-2,57 (1H, 2xm); 2,51-2,42 (1H, m); 2,28-2,23 (2H, m); 2,19-1,97 (7H, m); 1,73-1,59 (3H, m); 0,42-0,17 (4H, m)
201	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,63 và 7,44 (1H, 2xs); 6,82-6,69 (3H, m); 4,78 và 4,75 (2H, 2xs); 4,57 và 4,41 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,85 và 3,83 (3H, 2xs); 2,49-2,38 (1H, m); 2,24-2,21 (2H, m); 2,09-1,97 (4H, m); 1,69-1,59 (2H, m)
202	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69 và 7,55 (1H, 2xs); 7,14-7,06 (2H, m); 4,75 và 4,41 (2H, 2xs); 4,30-4,16 (1H, m); 3,79 và 3,58 (2H, 2xd, J=7,6 Hz); 2,86-2,78 và 2,65-2,57 (1H, 2xm); 2,54-2,12 (4H, m); 2,05-1,84 (7H, m); 1,66-1,58 (1H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 0,42-0,16 (4H, m)
204	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,70-7,55 (1H, 2xs); 5,01-4,94 và 3,96-3,88 (1H, 2xm); 4,78-4,73 và 4,39-4,15 (3H, m); 2,55-2,40 (2H, m); 2,28-2,23 (2H, m); 2,16-1,94 (7H, m); 1,82-1,78 và 1,71-1,67 (3H, m); 1,18-1,15 (3H, m); 0,43-0,22 (4H, m)

205	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,88-4,81 và 3,76-3,69 (1H, 2xm); 4,65-4,40 (2H, m); 4,30-4,20 (1H, m); 2,51-2,44 (1H, m); 2,27-2,24 (2H, m); 2,13-2,04 (4H, m); 1,87-0,65 (16H, m)
206	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,74 và 7,58 (1H, 2xs); 7,17 và 7,10 (2H, 2xs); 4,91 và 4,60 (2H, 2xs); 4,48 và 4,13 (2H, 2xs); 4,31-4,18 (1H, m); 2,37 và 2,33 (3H, 2xs); 2,28-2,17 (2H, m); 1,97-1,83 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,20 và 1,19 (9H, 2xs)
207	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,73 và 7,57 (1H, 2xs); 7,39 và 7,32 (2H, 2xs); 4,90 và 4,60 (2H, 2xs); 4,48 và 4,13 (2H, 2xs); 4,31-4,18 (1H, m); 2,28-2,15 (2H, m); 1,98-1,86 (6H, m); 1,41 và 1,39 (3H, 2xs); 1,20 và 1,19 (9H, 2xs)
208	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,54 (1H, 2xs); 4,70-4,47 (3H, m); 4,31-4,18 (1H, m); 4,07-3,76 (2H, m); 2,51-2,45 (1H, m); 2,28-2,05 (7H, m); 1,75-1,62 (3H, m); 1,36-1,13 (6H, m)
210	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,51 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,77-4,19 (4H, m); 2,48-1,89 (13H, m); 1,75-1,39 (5H, m) (cis-, trans- mixture in AreaB)
211	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,51 (2H, 2xs); 7,63 và 7,53 (1H, 2xs); 5,13-5,05 và 4,19-4,11 (1H, 2xm); 4,60 và 4,43 (2H, 2xs); 4,29-4,21 (1H, m); 2,50-2,43 (1H, m); 2,26-2,23 (2H, m); 2,11-2,02 (4H, m); 1,87-1,84 (4H, m); 1,72-1,59 (2H, m); 1,25-1,19 (2H, m); 0,98-0,68 (6H, m)
212	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,49 (2H, 2xs); 7,66 và 7,55 (1H, 2xs); 4,81-4,75 và 3,65-3,56 (1H, 2xm); 4,63 và 4,42 (2H, 2xs); 4,31-4,16 (1H, m); 2,51-2,03 (8H, m); 1,84-1,43 (10H, m)
213	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,51 (2H, 2xs); 7,65 và 7,55 (1H, 2xs); 4,60 và 4,41 (2H, 2xs); 4,60-4,54 và 3,62-3,55 (1H, 2xm); 4,32-4,16 (1H, m); 2,52-2,42 (1H, m); 2,28-2,24 (2H, m); 2,18-1,91 (6H, m); 1,73-1,21 (9H, m)
214	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,70 và 7,55 (1H, 2xs); 7,34-7,23 (1H, m); 7,03-6,79 (2H, m); 4,86 và 4,54 (2H, 2xs); 4,45 và 4,10 (2H, 2xs); 4,27-4,23 (1H, m); 3,87 và 3,75 (3H, 2xs); 2,27-2,17 (2H, m); 1,98-1,87 (6H, m); 1,41-1,40 (3H, m); 1,19 (9H, s)
215	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,22 (1H, brs); 8,79-8,60 (2H, m); 7,85-7,,69 (1H, m); 5,19-4,78 (2H, m); 4,50-4,39 và 4,09-4,02 (1H, 2xm); 4,27-4,18 (1H, m); 2,67-2,57 (1H, m); 2,33-2,26 (1H, m); 2,23-2,19 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,59-1,16 (10H, m)
216	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,61 và 7,50 (1H, 2xs); 6,84-6,71 (3H, m); 4,80 và 4,73 (2H, 2xs); 4,60 và 4,48 (2H, 2xs); 4,29-4,19 (1H, m); 2,49-2,42 (1H, m); 2,25-2,22 (2H, m); 2,10-2,02 (4H, m); 1,70-1,59 (2H, m)
217	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,75-7,49 (4H, m); 4,98 và 4,66 (2H, 2xs); 4,47 và 4,13 (2H, 2xs); 4,31-4,20 (1H, m); 2,29-2,18 (2H, m); 1,99-1,89 (6H, m); 1,42 và 1,41 (3H, 2xs); 1,20 và 1,19 (9H, 2xs)
218	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,74 và 7,58 (1H, 2xs); 7,14 và 7,07 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 4,90 và 4,61 (2H, 2xs); 4,48 và 4,14 (2H, 2xs); 4,31-4,19 (1H, m); 2,28-2,16 (2H, m); 1,99-1,86 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,20 và 1,20 (9H, 2xs)
219	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,53 (1H, 2xs); 7,38 và 7,30 (2H, 2xs); 5,08-4,98 và 4,36-4,14 (2H, m); 4,57 và 4,38 (2H, 2xs); 2,31-1,84 (10H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 1,35-1,24 (2H, m); 1,10-0,95 (8H, m)

220	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65 và 7,56 (1H, 2xs); 7,13 và 7,07 (2H, 2xd, J=8,1 Hz); 4,77 và 4,42 (2H, 2xs); 4,29-4,17 (1H, m); 3,50-3,47 và 3,26-3,25 (2H, 2xm); 2,28-2,14 (2H, m); 1,96-1,85 (6H, m); 1,57-1,05 (11H, m); 0,96-0,78 (7H, m)
221	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,73 và 7,57 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,87 và 4,50 (2H, 2xs); 4,25-4,15 (1H, m); 3,49-3,31 (2H, m); 2,25-2,14 (2H, m); 1,94-1,83 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,00 và 0,83 (9H, 2xs)
222	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69-7,49 (4H, m); 4,61-4,15 (4H, m); 2,31-2,17 (2H, m); 1,99-1,87 (8H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,30-1,19 (2H, m); 1,07-0,95 (8H, m)
224	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69 và 7,57 (1H, 2xs); 7,12 và 7,05 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 5,01 và 4,67 (2H, 2xs); 4,25-4,17 (1H, m); 4,07-3,70 (2H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,94-1,71 (14H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs)
225	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,56 (1H, 2xs); 7,37 và 7,30 (2H, 2xs); 5,01 và 4,66 (2H, 2xs); 4,25-4,17 (1H, m); 4,01-3,88 và 3,77-3,70 (2H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,94-1,71 (14H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs)
226	δ (400 MHz, CD_3CN) đồng phân quay biểu thị 7,55 và 7,46 (1H, 2xs); 7,20 và 7,12 (2H, 2xs); 4,91 và 4,67 (2H, 2xs); 4,22-4,16 (1H, m); 3,80 và 3,62 (2H, 2xs); 2,26 và 2,21 (3H, 2xs); 1,82-1,33 (16H, m); 1,27 và 1,25 (3H, 2xs); 1,23 và 1,21 (3H, 2xs)
227	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,76 và 7,59 (1H, 2xs); 7,33 và 7,25 (2H, 2xs); 4,75 và 4,63 (2H, 2xs); 4,43-4,28 (1H, m); 4,30-4,23 và 3,52-3,47 (1H, 2xm); 2,38 và 2,33 (3H, 2xs); 2,30-2,15 (2H, m); 1,98-1,38 (13H, m); 1,36 và 1,34 (3H, 2xs); 1,16-1,05 (1H, m); 0,95-0,86 (6H, m)
228	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,07 (1H, brs); 8,72 và 8,61 (2H, 2xs); 7,66 và 7,63 (1H, 2xs); 7,38-7,17 (4H, m); 4,73-4,67 (4H, m); 4,43-4,36 (1H, m); 4,26-4,08 (2H, m); 2,33-2,25 (1H, m); 2,03-1,76 (6H, m); 1,61-1,51 (2H, m)
229	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,50 (2H, 2xs); 7,66 và 7,56 (1H, 2xs); 4,66 và 4,45 (2H, 2xs); 4,64-4,56 và 3,54-3,46 (1H, 2xm); 4,31-4,17 (1H, m); 2,29-2,16 (2H, m); 1,99-1,86 (6H, m); 1,63-1,27 (10H, m); 1,15-1,07 (1H, m); 0,95-0,88 (6H, m)
230	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,59 và 7,50 (1H, 2xs); 7,14 và 7,06 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 4,65 và 4,40 (2H, 2xs); 4,61-4,53 và 3,46-3,38 (1H, 2xm); 2,33-2,18 (6H, m); 2,09-2,03 (6H, m); 1,64-1,39 (7H, m); 1,12-1,02 (1H, m); 0,93-0,86 (6H, m)
231	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,59 và 7,50 (1H, 2xs); 7,39 và 7,31 (2H, 2xs); 4,64 và 4,39 (2H, 2xs); 4,61-4,53 và 3,46-3,38 (1H, 2xm); 2,33-2,21 (6H, m); 2,09-2,02 (6H, m); 1,63-1,39 (7H, m); 1,12-1,04 (1H, m); 0,93-0,86 (6H, m)
234	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,55 (1H, 2xs); 7,38 và 7,32 (2H, 2xs); 4,74 và 4,41 (2H, 2xs); 4,30-4,16 (1H, m); 3,78 và 3,58 (2H, 2xd, J=7,8 Hz); 2,85-2,78 và 2,64-2,57 (1H, 2xm); 2,28-2,12 (4H, m); 2,02-1,85 (7H, m); 1,66-1,61 (1H, m); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 0,43-0,16 (4H, m)
235	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,71-7,48 (4H, m); 4,84 và 4,49 (2H, 2xs); 4,31-4,17 (1H, m); 3,83-3,59 (2H, m); 2,86-2,78 và 2,62-2,55 (1H, 2xm); 2,28-2,10 (4H, m); 2,01-1,87 (7H, m); 1,64-1,59 (1H, m); 1,42 và 1,41 (3H, 2xs); 0,43-0,16 (4H, m)

236	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,30 (1H, brs); 7,77 và 7,54 (1H, 2xs); 7,45 và 7,38 (2H, 2xs); 4,68 và 4,58 (2H, 2xs); 4,32-4,26 (1H, m); 2,36 và 2,30 (3H, 2xs); 2,21-2,18 (2H, m); 2,14-2,10 (4H, m); 1,94-1,88 (6H, m); 1,72-1,59 (2H, m); 1,47-1,24 (m, 5H); 1,00-0,92 (1H, m); 0,98-0,80 (6H, m)
237	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,25 (1H, brs); 7,76 và 7,54 (1H, 2xs); 7,44 và 7,38 (2H, 2xs); 4,70 và 4,50 (2H, 2xs); 3,50-3,25 (2H, m); 2,59-2,53 và 2,45-2,37 (1H, 2xm); 2,35 và 2,31 (3H, 2xs); 2,21-2,10 (6H, m); 1,94-1,88 (6H, m); 1,82-1,70 (2H, m); 1,59-1,54 và 1,27-1,22 (2H, 2xm); 1,10-0,87 (6H, m)
238	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,55 (1H, 2xs); 7,16 và 7,09 (2H, 2xs); 4,74 và 4,38 (2H, 2xs); 4,31-4,15 (1H, m); 3,65 và 3,40 (2H, 2xd, J=7,1 Hz); 2,66-2,13 (6H, m); 1,97-1,78 (8H, m); 1,65-1,58 và 1,36-1,29 (2H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,14-0,93 (6H, m)
239	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65 và 7,56 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,77 và 4,41 (2H, 2xs); 4,30-4,16 (1H, m); 3,48 và 3,25 (2H, 2xd, J=7,0 Hz); 2,28-2,14 (2H, m); 1,96-1,84 (6H, m); 1,57-1,05 (11H, m); 0,96-0,78 (7H, m)
240	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,61 và 7,46 (1H, 2xs); 7,12 và 7,05 (2H, 2xd, J=7,6 Hz); 5,09-4,99 và 4,31-4,21 (1H, 2xm); 4,57 và 4,35 (2H, 2xs); 2,34-2,21 (6H, m); 2,09-2,03 (6H, m); 1,94-1,87 và 1,40-1,33 (2H, m); 1,29-1,22 (2H, m); 1,09-0,95 (8H, m)
241	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,60 và 7,46 (1H, 2xs); 7,37 và 7,30 (2H, 2xs); 5,08-4,99 và 4,30-4,21 (1H, 2xm); 4,56 và 4,35 (2H, 2xs); 2,33-2,20 (6H, m); 2,09-2,02 (6H, m); 1,93-1,86 và 1,39-1,33 (2H, m); 1,28-1,21 (2H, m); 1,10-0,95 (8H, m)
242	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68-7,47 (4H, m); 4,71 và 4,48 (2H, 2xs); 4,31-4,22 và 3,46-3,39 (1H, 2xm); 2,33-2,24 (6H, m); 2,11-2,03 (6H, m); 1,87-1,77 (1H, m); 1,67-1,34 (6H, m); 1,11-1,03 (1H, m); 0,93-0,86 (6H, m)
243	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,61 và 7,52 (1H, 2xs); 7,32-7,23 (1H, m); 7,04-6,80 (2H, m); 4,64 và 4,33 (2H, 2xs); 4,63-4,56 và 3,43-3,35 (1H, 2xm); 3,86 và 3,76 (3H, 2xs); 2,33-2,22 (6H, m); 2,09-2,02 (6H, m); 1,62-1,38 (7H, m); 1,11-1,04 (1H, m); 0,94-0,86 (6H, m)
244	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,57 (1H, 2xs); 7,11 và 7,04 (2H, 2xd, J=8,1 Hz); 5,09 và 4,77 (2H, 2xs); 4,29-4,18 (1H, m); 3,96-3,76 (2H, m); 2,21-2,14 (2H, m); 1,96-1,84 (6H, m); 1,68-1,39 (14H, m)
245	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,49 (1H, 2xs); 7,13 và 7,06 (2H, 2xd, J=8,1 Hz); 4,86 và 4,48 (2H, 2xs); 3,79-3,25 (2H, m); 2,31-2,21 (6H, m); 2,07-2,03 (6H, m); 1,01 và 0,84 (9H, 2xs)
246	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,49 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,86 và 4,48 (2H, 2xs); 3,75-3,25 (2H, m); 2,32-2,21 (6H, m); 2,07-2,03 (6H, m); 1,00 và 0,84 (9H, 2xs)
247	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66-7,47 (4H, m); 4,60 và 4,42 (2H, 2xs); 4,31-4,18 (1H, m); 2,34-2,22 (6H, m); 2,09-2,02 (6H, m); 1,92-1,83 (2H, m); 1,29-0,95 (10H, m)
248	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,62 và 7,47 (1H, 2xs); 7,31-7,23 (1H, m); 7,03-6,78 (2H, m); 5,19-5,09 và 4,28-4,19 (1H, 2xm); 4,56 và 4,30 (2H, 2xs); 3,84 và 3,73 (3H, 2xs); 2,33-2,21 (6H, m); 2,09-2,01 (7H, m); 1,91-1,84 (1H, m); 1,33-1,24 (2H, m); 1,10-0,93 (8H, m)

249	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,54 (1H, 2xs); 7,13 và 7,07 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 4,72 và 4,39 (2H, 2xs); 4,29-4,16 (1H, m); 3,64 và 3,40 (2H, 2xd, J=7,6 Hz); 2,63-2,55 và 2,44-2,36 (1H, 2xm); 2,25-2,14 (2H, m); 1,95-1,80 (8H, m); 1,64-1,58 và 1,35-1,30 (2H, 2xm); 1,42 và 1,39 (3H, 2xs); 1,14-0,93 (6H, m)
250	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65 và 7,54 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,71 và 4,38 (2H, 2xs); 4,29-4,17 (1H, m); 3,64 và 3,40 (2H, 2xd, J=7,6 Hz); 2,62-2,54 và 2,43-2,35 (1H, 2xm); 2,28-1,79 (10H, m); 1,63-1,58 và 1,34-1,29 (2H, 2xm); 1,41 và 1,39 (3H, 2xs); 1,14-0,93 (6H, m)
251	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68-7,48 (4H, m); 4,82 và 4,46 (2H, 2xs); 4,27-4,17 (1H, m); 3,66-3,39 (2H, m); 2,63-2,55 và 2,41-2,33 (1H, 2xm); 2,29-2,17 (2H, m); 1,95-1,76 (8H, m); 1,63-1,58 và 1,33-1,27 (2H, 2xm); 1,42 và 1,41 (3H, 2xs); 1,14-0,93 (6H, m)
252	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,62 và 7,53 (1H, 2xs); 7,33-7,26 (1H, m); 7,03-6,79 (2H, m); 4,71 và 4,35 (2H, 2xs); 4,29-4,18 (1H, m); 3,86 và 3,76 (3H, 2xs); 3,64 và 3,37 (2H, 2xd, J=7,3 Hz); 2,63-2,55 và 2,44-2,36 (1H, 2xm); 2,26-2,14 (2H, m); 1,94-1,79 (8H, m); 1,63-1,58 và 1,35-1,30 (2H, 2xm); 1,41 và 1,39 (3H, 2xs); 1,14-0,94 (6H, m)
253	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,70 và 7,55 (1H, 2xs); 7,33-7,25 (1H, m); 7,03-6,78 (2H, m); 4,86 và 4,46 (2H, 2xs); 4,24-4,18 (1H, m); 3,85 và 3,75 (3H, 2xs); 3,42 và 3,33 (2H, 2xs); 2,26-2,18 (2H, m); 1,93-1,87 (6H, m); 1,41 và 1,39 (3H, 2xs); 1,01 và 0,83 (9H, 2xs)
254	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68-7,47 (4H, m); 4,73 và 4,51 (2H, 2xs); 4,27-4,17 và 3,52-3,44 (2H, 2xm); 2,26-2,21 (2H, m); 1,98-1,78 (7H, m); 1,68-1,40 (9H, m); 1,12-1,04 (1H, m); 0,94-0,86 (6H, m)
255	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,58 (1H, 2xs); 7,32-7,25 (1H, m); 7,04-6,80 (2H, m); 4,66 và 4,36 (2H, 2xs); 4,62-4,58 và 3,48-3,42 (1H, 2xm); 4,29-4,15 (1H, m); 3,87 và 3,77 (3H, 2xs); 2,28-2,16 (2H, m); 1,98-1,86 (6H, m); 1,66-1,39 (10H, m); 1,13-1,05 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)
256	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,57 và 7,47 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,70 và 4,35 (2H, 2xs); 3,62-3,34 (2H, m); 2,62-2,54 và 2,43-2,35 (1H, 2xm); 2,32-2,21 (6H, m); 2,08-2,02 (6H, m); 1,89-1,79 (2H, m); 1,63-1,58 và 1,35-1,30 (2H, 2xm); 1,14-0,94 (6H, m)
257	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,54 và 7,45 (1H, 2xs); 7,32-7,26 (1H, m); 7,03-6,78 (2H, m); 4,70 và 4,32 (2H, 2xs); 3,86 và 3,75 (3H, 2xs); 3,63-3,32 (2H, m); 2,63-2,55 và 2,44-2,36 (1H, 2xm); 2,32-2,22 (6H, m); 2,08-2,02 (6H, m); 1,90-1,79 (2H, m); 1,63-1,58 và 1,36-1,31 (2H, 2xm); 1,14-0,95 (6H, m)
258	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,67-7,48 (4H, m); 4,81 và 4,44 (2H, 2xs); 3,93-3,13 (2H, m); 2,63-2,23 (7H, m); 2,09-2,03 (6H, m); 1,88-1,76 (2H, m); 1,63-1,58 và 1,33-1,28 (2H, 2xm); 1,14-0,94 (6H, m)
259	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,61 và 7,55 (1H, 2xs); 7,33-7,26 (1H, m); 7,03-6,78 (2H, m); 4,76 và 4,38 (2H, 2xs); 4,28-4,18 (1H, m); 3,86 và 3,75 (3H, 2xs); 3,48 và 3,23 (2H, 2xd, J=7,1 Hz); 2,27-2,16 (2H, m); 1,95-1,87 (6H, m); 1,67-1,05 (11H, m); 0,96-0,78 (7H, m)
260	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65 và 7,57 (1H, 2xs); 7,36 và 7,29 (2H, 2xs); 5,08 và 4,76 (2H, 2xs); 4,29-4,17 (1H, m); 3,96 và 3,75 (2H, 2xs); 2,25-2,14 (2H, m); 1,95-1,84 (6H, m); 1,68-1,39 (14H, m)

261	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,71 và 7,61 (1H, 2xs); 7,42 và 7,37 (2H, 2xs); 4,92 và 4,70 (2H, 2xs); 3,83 và 3,61 (2H, 2xs); 2,35 và 2,30 (3H, 2xs); 2,21-2,12 (6H, m); 1,93-1,89 (6H, m); 1,69-1,50 (6H, m); 1,45-1,38 (2H, m); 1,34 và 1,31 (3H, 2xs)
262	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 11,97 (1H, brs); 8,77 và 8,70 (2H, 2xs); 7,81 và 7,71 (1H, 2xs); 4,95 và 4,82 (2H, 2xs); 4,48-4,42 (1H, m); 4,27-4,19 (1H, m); 3,87 và 3,71 (2H, 2xs); 2,34-2,26 (1H, m); 2,07-1,90 (6H, m); 1,67-1,30 (10H, m)
264	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,66 và 7,52 (1H, 2xs); 5,14-5,04 và 4,37-4,16 (2H, m); 4,57 và 4,40 (2H, 2xs); 2,52-2,44 (1H, m); 2,28-2,25 (2H, m); 2,17-2,02 (4H, m); 1,96-1,89 (1H, m); 1,73-1,62 (2H, m,); 1,36-0,96 (11H, m)
265	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,78 và 7,48 (4H, m); 4,97 và 4,60 (2H, 2xs); 4,24-4,18 (1H, m); 3,72-3,12 (2H, m); 2,27-2,19 (2H, m); 1,94-1,88 (6H, m); 1,41 và 1,25 (3H, 2xs); 1,00 và 0,82 (9H, 2xs)
266	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,58 và 7,47 (1H, 2xs); 7,13 và 7,06 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 4,71 và 4,36 (2H, 2xs); 3,70-3,35 (2H, m); 2,63-2,55 và 2,43-2,35 (1H, 2xm); 2,32-2,21 (6H, m); 2,08-2,02 (6H, m); 1,89-1,79 (2H, m); 1,63-1,58 và 1,36-1,30 (2H, 2xm); 1,14-0,94 (6H, m)
267	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,67 và 7,56 (1H, 2xs); 4,81 và 4,47 (2H, 2xs); 4,29-4,18 (1H, m); 3,72 và 3,59 (2H, 2xs); 2,28-2,15 (2H, m); 1,95-1,85 (6H, m); 1,67-1,06 (16H, m)
268	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,23 (1H, brs); 7,90 và 7,81 (1H, 2xs); 7,19-7,09 (4H, m); 6,93-6,91 (1H, m); 4,72-4,59 (4H, m); 4,27-4,13 (1H, m); 2,33-2,29 (1H, m); 2,19 (3H, s); 2,05-2,02 (2H, m); 1,96-1,90 (4H, m); 1,70 (3H, s); 1,58-1,46 (2H, m)
269	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,15 (1H, brs); 7,85 và 7,81 (1H, 2xs); 7,17-6,91 (5H, m); 4,71-4,58 (4H, m); 4,28-4,13 (1H, m); 2,34-2,23 (4H, m); 2,22 và 1,77 (3H, 2xs); 2,08-1,90 (6H, m); 1,60-1,47 (2H, m)
270	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,65-7,47 (4H, m); 5,11 và 4,75 (2H, 2xs); 4,25-4,19 (1H, m); 4,02-3,70 (2H, m); 2,28-2,18 (2H, m); 1,95-1,73 (14H, m); 1,41 (3H, s)
272	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,67 và 7,56 (1H, 2xs); 5,00 và 4,69 (2H, 2xs); 4,26-4,19 (1H, m); 3,98-3,92 (2H, m); 2,28-2,16 (2H, m); 1,95-1,74 (14H, m); 1,41 (3H, s)
275	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,56 (1H, 2xs); 7,38 và 7,31 (2H, 2xs); 4,82 và 4,44 (2H, 2xs); 4,29-4,17 (1H, m); 3,71 và 3,58 (2H, m); 2,24-2,14 (2H, m); 1,96-1,84 (6H, m); 1,66-1,05 (16H, s)
279	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,22 (1H, brs); 7,85 và 7,68 (1H, 2xs); 7,22 và 7,15 (1H, 2xs); 7,11 và 7,05 (1H, 2xs); 4,61 và 4,59 (2H, 2xs); 4,32-4,17 và 3,39-3,30 (2H, 2xm); 2,30-1,98 (7H, m); 1,90-1,58 (9H, m); 1,50-1,31 (4H, m); 1,25 và 1,22 (3H, 2xs); 1,04-0,82 (8H, m)
280	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,76 và 7,62 (1H, 2xs); 7,13 và 7,07 (2H, 2xs); 4,61 và 4,54 (2H, 2xs); 4,35-4,27 và 3,57-3,45 (2H, 2xm); 2,36-2,20 (7H, m); 1,95-1,81 (7H, m); 1,77-1,07 (11H, m); 0,95-0,86 (6H, m)
281	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,70 và 7,58 (1H, 2xs); 7,36-7,23 (3H, m); 5,05 và 4,69 (2H, 2xs); 4,25-4,18 (1H, m); 4,00-3,95 (2H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 1,94-1,73 (14H, m); 1,40 (3H, s)

282	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,69 và 7,58 (1H, 2xs); 7,15 và 7,07 (2H, 2xs); 5,02 và 4,66 (2H, 2xs); 4,25-4,17 (1H, m); 3,98-3,70 (2H, m); 2,35 và 2,32 (3H, 2xs); 2,25-2,15 (2H, m); 1,94-1,73 (14H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs)
283	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,58 (1H, 2xs); 7,38-7,23 (3H, m); 4,70 và 4,46 (2H, 2xs); 4,61-4,53 và 3,52-3,44 (1H, 2xm); 4,30-4,15 (1H, m); 2,29-2,16 (2H, m); 1,98-1,86 (6H, m); 1,68-1,40 (10H, m); 1,13-1,06 (1H, m); 0,94-0,87 (6H, m)
284	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,75 và 7,59 (1H, 2xs); 7,36-7,23 (3H, m); 4,92 và 4,53 (2H, 2xs); 4,24-4,16 (1H, m); 3,44-3,36 (2H, m); 2,25-2,15 (2H, m); 1,94-1,85 (6H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,84 (9H, 2xs)
287	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,65 và 7,57 (1H, 2xs); 4,64-4,57 và 3,55-3,48 (1H, 2xm); 4,54 và 4,35 (2H, 2xs); 4,30-4,21 (1H, m); 2,28-2,18 (2H, m); 1,97-1,87 (6H, m); 1,62-1,49 (4H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 0,99 và 0,90 (6H, 2xt, J=7,5 Hz)
288	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,24 (1H, brs); 8,78 và 8,72 (2H, 2xs); 7,65 và 7,62 (1H, 2xs); 4,82 và 4,66 (2H, 2xs); 3,49-3,22 (2H, m); 2,15-2,11 (6H, m); 1,93-1,89 (6H, m); 1,30-1,24 (2H, m); 0,89-0,72 (9H, m)
289	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,55 (1H, 2xs); 7,39 và 7,31 (2H, 2xs); 4,57-4,52 (1,5H, m); 4,39-4,15 (6H, m); 3,53-3,48 (0,5H, m); 2,27-2,13 (4H, m); 1,95-1,75 (8H, m); 1,65-1,58 (1H, m); 1,45-1,28 (6H, m)
290	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,47 (1H, brs); 7,91 và 7,76 (1H, 2xs); 7,72 và 7,65 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 5,14-4,98 (1H, m); 4,73 và 4,65 (2H, 2xs); 4,34-4,28 và 3,43-3,38 (1H, 2xm); 3,17-3,09 (1H, m); 2,92-2,75 (2H, m); 2,71-2,59 (2H, m); 1,71-1,61 (2H, m); 1,48-1,24 (5H, m); 1,06-1,00 (1H, m); 0,91-0,81 (6H, m)
291	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,38 (1H, brs); 7,89 và 7,75 (1H, 2xs); 7,72 và 7,66 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,98-4,85 (1H, m); 4,72 và 4,64 (2H, 2xs); 4,35-4,28 và 3,43-3,37 (1H, 2xm); 3,02-2,96 (1H, m); 2,81-2,59 (4H, m); 1,70-1,60 (2H, m); 1,48-1,27 (5H, m); 1,07-1,00 (1H, m); 0,91-0,82 (6H, m)
292	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,81 và 7,59 (1H, 2xs); 7,40 và 7,34 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,96 và 4,78 (2H, 2xs); 4,35-4,25 (1H, m); 3,72-3,63 và 3,51-3,46 (4H, 2xm); 2,31-2,13 (2H, m); 1,93-1,84 (6H, m); 1,35 và 1,33 (3H, 2xs); 1,19 và 1,16 (9H, 2xs)
293	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,81 và 7,59 (1H, 2xs); 7,61và 7,55 (2H, 2xs); 4,96 và 4,78 (2H, 2xs); 4,36-4,26 (1H, m); 3,72-3,63 và 3,52-3,45 (4H, 2xm); 2,35-2,13 (2H, m); 1,94-1,85 (6H, m); 1,36 và 1,34 (3H, 2xs); 1,19 và 1,16 (9H, 2xs)
294	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54-8,44 (2H, m); 7,61 và 7,51 (1H, 2xs); 4,71 và 4,54 (2H, 2xs); 4,27-4,19 (1H, m); 3,40-3,33 (2H, m); 2,27-2,17 (2H, m); 1,94-1,87 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,86 (9H, 2xs)
295	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,81 và 7,63 (1H, 2xs); 7,41 và 7,34 (2H, 2xd, J=6,3 Hz); 4,79-3,93 (4H, m); 3,31-3,12 (2H, m); 2,99-2,94 (1H, m); 2,80-2,68 (4H, m); 2,46-2,37 (2H, m); 2,28-2,15 (2H, m); 1,95-1,72 (8H, m); 1,32 và 1,30 (3H, 2xs)
296	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,88-7,69 (3H, m); 4,69-4,19 (4H, m); 3,12-2,73 (4H, m); 2,13-2,02 (3H, m); 1,91-1,65 (10H, m); 1,25 và 1,22 (3H, 2xs); 1,05-0,90 (6H, m)
297	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,64 và 7,52 (1H, 2xs); 7,39-6,99 (3H, m); 4,78 và 4,53 (2H, 2xs); 4,25-4,18 (1H, m); 3,41-3,33 (2H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 1,94-1,87 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs)

298	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,61 và 7,49 (1H, 2xs); 7,37 và 7,30 (2H, 2xs); 4,99 và 4,64 (2H, 2xs); 3,94-3,66 (2H, m); 2,31-2,22 (6H, m); 2,07-2,03 (6H, m); 1,93-1,73 (8H, m)
299	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,49 (2H, 2xs); 7,60 và 7,49 (1H, 2xs); 4,99 và 4,67 (2H, 2xs); 3,94-3,66 (2H, m); 2,31-2,23 (6H, m); 2,08-2,04 (6H, m); 1,99-1,74 (8H, m)
300	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,62 và 7,50 (1H, 2xs); 7,15 và 7,07 (2H, 2xs); 5,01 và 4,64 (2H, 2xs); 3,95-3,67 (2H, m); 2,35 và 2,32 (3H, 2xs); 2,26-2,22 (6H, m); 2,07-2,03 (6H, m); 1,94-1,73 (8H, m)
301	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,40 (1H, brs); 7,80 và 7,63 (1H, 2xs); 7,71 và 7,67 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,72 và 4,65 (2H, 2xs); 4,34-4,17 (2H, m); 2,20-2,14 (2H, m); 2,03-1,62 (6H, m); 1,48-1,24 (7H, m); 1,14 và 1,12 (3H, 2xs); 1,02-0,95 (1H, m); 0,90-0,81 (6H, m)
302	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,26 (1H, brs); 7,88 và 7,75 (1H, 2xs); 7,70 và 7,65 (2H, 2xd, J=8,5 Hz); 4,81 và 4,63 (2H, 2xs); 4,25-4,20 (1H, m); 3,82-3,75 và 3,38-3,23 (2H, 2xm); 2,09-1,98 (2H, m); 1,87-1,72 (6H, m); 1,30-1,15 (5H, m); 0,87-0,70 (9H, m)
303	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,26 (1H, brs); 9,41 và 9,14 (1H, 2xbrs); 7,89 và 7,76 (1H, 2xs); 7,75 và 7,69 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,80-4,73 (2,5H, m); 4,36-4,31 (0,5H, m); 4,26-4,20 (1H, m); 3,90-3,88 và 3,81-3,78 (2H, 2xm); 2,63 và 2,56 (3H, 2xd, J=4,5 Hz); 2,49-2,42 (2H, m); 2,29-2,27 (2H, m); 2,14-1,63 (12H, m); 1,25 và 1,23 (3H, 2xs)
304	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,82 và 7,62 (1H, 2xs); 7,43 và 7,37 (2H, 2xd, J=8,0 Hz); 4,79 và 4,70 (2H, 2xs); 4,45-4,36 (1H, m); 4,30-4,25 (1H, m); 4,11-4,02 (2H, m); 2,64-2,48 (2H, m); 2,26-2,06 (8H, m); 1,99-1,74 (7H, m); 1,36 và 1,34 (3H, 2xs)
305	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,66 và 7,63 (1H, 2xs); 7,37 và 7,29 (2H, 2xd, J=8,2 Hz); 4,77 và 4,72 (2H, 2xs); 4,29-4,17 (4H, m); 3,26-3,20 (1H, m); 2,79-2,71 (2H, m); 2,33-2,15 (8H, m); 1,95-1,82 (6H, m); 1,47-1,34 (9H, m)
306	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,94-7,72 (3H, m); 4,80 và 4,63 (2H, 2xs); 4,16-4,09 (1H, m); 3,48-3,20 (2H, m); 2,07-1,96 (2H, m); 1,80-1,63 (6H, m); 1,29-1,22 (2H, m); 1,12 (3H, s); 0,87-0,69 (9H, m)
307	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,11 (1H, brs); 8,32 (2H, s); 7,49 (1H, s); 7,37 (1H, s); 7,18-7,13 (2H, m); 7,10-7,03 (2H, m); 5,13 (1H, d, J=15,7 Hz); 4,30 (1H, d, J=15,7 Hz); 4,16-4,08 (1H, m); 2,28 (3H, s); 2,24-2,18 (1H, m); 2,00-1,82 (4H, m); 1,75-1,69 (2H, m); 1,52-1,40 (2H, m)
308	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,84 và 7,79 (2H, 2xs); 7,64 và 7,61 (1H, 2xs); 4,79 và 4,59 (2H, 2xs); 3,50-3,32 (2H, m); 2,19-2,10 (6H, m); 1,92-1,88 (6H, m); 1,29-1,22 (2H, m); 0,88-0,71 (9H, m)
309	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 7,80-7,61 (3H, m); 4,79 và 4,59 (2H, 2xs); 3,50-3,22 (2H, m); 2,18-2,10 (6H, m); 1,91-1,88 (6H, m); 1,29-1,23 (2H, m); 0,87-0,71 (9H, m)
310	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,30 (1H, brs); 8,78 và 8,73 (2H, 2xs); 8,13 và 8,04 (1H, 2xs); 4,86 (2H, s); 4,50-4,43 (1H, m); 3,41-3,28 (2H, m); 2,04-1,95 (2H, m); 1,88-1,83 (4H, m); 1,74-1,71 (2H, m); 1,20 và 1,14 (3H, 2xs); 0,94 và 0,76 (9H, 2xs)

312	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 8,65 và 8,58 (2H, 2xs); 7,79 và 7,61 (1H, 2xs); 4,95-4,88 và 3,99-3,91 (1H, 2xm); 4,80-4,63 (2H, m); 4,37-4,25 (1H, m); 2,33-2,14 (2H, m); 1,93-1,85 (7H, m); 1,68-1,40 (2H, m); 1,36 và 1,34 (3H, 2xs); 1,32-1,27 (1H, m); 1,23 và 1,21 (3H, 2xs); 0,99-0,93 (3H, m); 0,75 và 0,73 (3H, 2xs)
313	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,21 (1H, brs); 8,80 và 8,72 (2H, 2xs); 7,81 và 7,70 (1H, 2xs); 4,88-4,57 (2,5H, m); 4,31-4,21 (1H, m); 3,96-3,91 (0,5H, m); 3,54-3,22 (2H, m); 3,25 và 3,16 (3H, 2xs); 2,15-2,01 (2H, m); 1,88-1,76 (6H, m); 1,24 và 1,23 (3H, 2xs); 1,16 và 1,08 (3H, 2xd, J=6,8 Hz)
314	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,27 (1H, brs); 8,79 và 8,72 (2H, 2xs); 7,85 và 7,75 (1H, 2xs); 5,17-5,11 (1H, m); 4,75 và 4,60 (2H, 2xs); 4,30-4,22 (1H, m); 4,11 và 3,86 (2H, 2xd, J=6,7 Hz); 2,14-2,01 (2H, m); 1,88-1,74 (6H, m); 1,70 và 1,66 (3H, 2xs); 1,64 và 1,37 (3H, 2xs); 1,24 và 1,23 (3H, 2xs)
315	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,33-8,23 (2H, m); 7,68 và 7,53 (1H, 2xs); 4,80 và 4,47 (2H, 2xs); 4,24-4,19 (1H, m); 3,98 và 3,88 (3H, 2xs); 3,41-3,31 (2H, m); 2,27-2,16 (2H, m); 1,94-1,86 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs)
316	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,54 và 7,48 (1H, 2xs); 4,94 và 4,58 (2H, 2xs); 3,55-3,30 (2H, m); 2,33-2,23 (6H, m); 2,09-2,05 (6H, m); 1,09 và 0,98 (3H, 2xs); 0,49-0,34 (4H, m)
317	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,68 và 7,51 (2H, 2xs); 7,37-7,25 (3H, m); 4,91 và 4,51 (2H, 2xs); 3,49-3,33 (2H, m); 2,32-2,22 (6H, m); 2,07-2,03 (6H, m); 1,01 và 0,84 (9H, 2xs)
318	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,71 và 7,60 (1H, 2xs); 7,37-7,27 (2H, m); 4,96 và 4,72 (2H, 2xs); 4,29-4,18 (1H, m); 3,77-3,40 (4H, m); 2,25-2,17 (2H, m); 1,93-1,87 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,16 và 1,15 (9H, 2xs)
319	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,50 (2H, 2xs); 7,71 và 7,52 (1H, 2xs); 5,19-5,15 và 4,53-4,15 (3H, m); 2,28-2,14 (2H, m); 1,95-1,55 (8H, m); 1,42-0,55 (14H, m)
320	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,62 và 7,48 (1H, 2xs); 7,36-7,26 (3H, m); 5,10-5,00 và 4,31-4,22 (1H, 2xm); 4,60 và 4,38 (2H, 2xs); 2,34-2,21 (6H, m); 2,09-1,88 (8H, m); 1,43-1,23 (2H, m); 1,08-0,95 (8H, m)
321	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,62 và 7,47 (1H, 2xs); 7,16 và 7,08 (2H, 2xs); 5,11-5,01 và 4,30-4,21 (1H, 2xm); 4,57 và 4,35 (2H, 2xs); 2,35-2,21 (9H, m); 2,09-2,02 (7H, m); 1,93-1,85 (1H, m); 1,40-1,23 (2H, m); 1,10-0,95 (8H, m)
322	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,55 và 7,48 (1H, 2xs); 4,74 và 4,45 (2H, 2xs); 3,68 (1H, brs); 3,32 (1H, d, J=5,9 Hz); 2,31-2,23 (6H, m); 2,08-2,05 (6H, m); 1,09 (3H, s); 1,05 (3H, s); 1,03 (3H, s); 0,80 (3H, s); 0,55-0,51 và 0,31-0,28 (1H, m)
325	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,51 (2H, 2xs); 7,64 và 7,55 (1H, 2xs); 4,76 và 4,48 (2H, 2xs); 4,29-4,18 (1H, m); 3,68 và 3,37 (2H, 2xd, J=6,5 Hz); 2,31-2,16 (2H, m); 1,95-1,86 (6H, m); 1,42 và 1,41 (3H, 2xs); 1,09 (3H, s); 1,06 (3H, s); 1,04 (3H, s); 0,80 (3H, s); 0,53 và 0,31 (1H, 2xt, J=6,5 Hz)
326	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,67 và 7,57 (1H, 2xs); 5,00 và 4,68 (2H, 2xs); 4,26-4,20 (1H, m); 3,83-3,58 (2H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 1,95-1,86 (6H, m); 1,46-1,23 (9H, m)

327	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,59 và 7,50 (1H, 2xs); 4,99 và 4,66 (2H, 2xs); 3,80-3,54 (2H, m); 2,32-2,23 (6H, m); 2,08-2,04 (6H, m); 1,46-1,26 (6H, m)
329	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,59 và 8,52 (2H, 2xs); 7,56 và 7,46 (1H, 2xs); 4,94 và 4,55 (2H, 2xs); 3,84 và 3,70 (2H, 2xs); 2,33-2,22 (6H, m); 2,08-2,04 (6H, m); 1,10-1,06 (4H, m)
331	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,50 (2H, 2xs); 7,75 và 7,55 (1H, 2xs); 4,78 và 4,45 (2H, 2xs); 4,29-4,24 (1H, m); 2,83-2,79 (1H, m); 2,28-2,20 (2H, m); 1,95-1,90 (6H, m); 1,42 (3H, s); 1,04-0,99 (1H, m); 0,95 và 0,70 (9H, 2xs); 0,64-0,55 (2H, m)
332	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,27 (1H, brs); 8,80 và 8,73 (2H, 2xs); 7,81 và 7,66 (1H, 2xs); 4,89-4,57 (2,5H, m); 4,30-4,21 (1H, m); 3,87-3,82 (0,5H, m); 3,50-3,18 (2H, m); 2,13-2,04 (2H, m); 1,88-1,75 (6H, m); 1,24-1,07 (15H, m)
333	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54-8,44 (2H, m); 7,64 và 7,49 (1H, 2xs); 5,26-5,20 và 4,34-4,17 (2H, 2xm); 4,52 và 4,36 (2H, 2xs); 2,31-1,88 (10H, m); 1,42 và 1,40 (3H, 2xs); 1,27-1,12 (2H, m); 1,04-0,97 (8H, m)
337	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,54-8,44 (2H, m); 7,62 và 7,50 (1H, 2xs); 4,71 và 4,53 (2H, 2xs); 4,26-4,19 (1H, m); 3,41 và 3,34 (2H, 2xs); 2,26-2,16 (2H, m); 1,94-1,86 (6H, m); 1,40-1,14 (5H, m); 0,95-0,68 (9H, m)
338	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,11 (2H, brs); 7,89 và 7,80 (1H, 2xs); 4,29-4,23 (1H, m); 4,17-4,09 (1H, m); 3,26-3,16 (1H, m); 3,04-3,00 (1H, m); 2,57-2,53 (1H, m); 2,36-2,32 (1H, m); 2,15 (3H, s); 2,13-2,05 (2H, m); 1,88-1,64 (11H, m); 1,58-1,55 (1H, m); 1,48-1,30 (4H, m); 1,24 (3H, s); 1,00-0,82 (7H, m)
339	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,79 và 7,64 (1H, 2xs); 7,40 và 7,34 (2H, 2xd, J=8,5 Hz); 5,15-5,00 (1H, m); 4,77 và 4,64 (2H, 2xs); 4,44-4,36 và 3,55-3,47 (1H, 2xm); 2,99-2,87 (2H, m); 2,73-2,58 (2H, m); 1,83-1,70 (2H, m); 1,63-1,37 (8H, m); 1,15-1,08 (1H, m); 0,94-0,86 (6H, m)
340	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,27 (1H, brs); 8,81 và 8,73 (2H, 2xs); 7,95 và 7,73 (1H, 2xs); 4,88-4,56 (2H, m); 4,31-4,20 (1H, m); 2,71-2,60 (1H, m); 2,15-2,05 (2H, m); 1,90-1,75 (6H, m); 1,24 và 1,22 (3H, 2xs); 1,08-1,07 (1H, m); 0,92-0,76 (2H, m); 0,67-0,59 (6H, m); 0,52-0,48 (1H, m)
341	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,24 (1H, brs); 7,69 và 7,52 (1H, 2xs); 7,26-6,90 (3H, m); 5,47-4,96 (2H, m); 4,34-3,96 (2H, m); 3,79-3,50 (4H, m); 2,09-0,88 (23H, m)
342	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,24 (1H, brs); 7,69 và 7,52 (1H, 2xs); 7,26-6,90 (3H, m); 5,47-4,96 (2H, m); 4,34-3,96 (2H, m); 3,79-3,50 (4H, m); 2,09-0,88 (23H, m)
345	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,25 (1H, brs); 7,77 và 7,65 (3H, m); 4,70 (2H, s); 4,39-4,24 và 3,70-3,62 (2H, 2xm); 2,03-1,64 (10H, m); 1,51-1,09 (10H, m); 0,91-0,85 (6H, m)
346	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,19 (1H, brs); 8,81 và 8,74 (2H, 2xs); 8,09 và 7,73 (1H, 2xs); 4,96-4,56 (2H, m); 4,31-4,23 (1H, m); 3,22-3,04 (1H, m); 2,17-2,03 (2H, m); 1,88-1,73 (6H, m); 1,24 và 1,22 (3H, 2xs); 1,19-1,07 (1H, m); 0,99-0,48 (9H, m)
348	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,29 (1H, brs); 7,96 và 7,73 (1H, 2xs); 7,73 và 7,68 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,86 và 4,74 (2H, 2xs); 4,32-4,21 (1H, m); 3,57-3,53 và 3,39-3,35 (2H, 2xm); 2,76-2,72 và 2,63-2,59 (2H, 2xm); 2,13-1,99 (2H, m); 1,88-1,72 (6H, m); 1,30 và 1,09 (9H, 2xs); 1,23 và 1,22 (3H, 2xs)

350	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,28 (1H, brs); 8,02 và 7,73 (1H, 2xs); 7,74 và 7,68 (2H, 2xd, J=8,8 Hz); 4,93 và 4,79 (2H, 2xs); 4,32-4,22 (1H, m); 3,89-3,85 và 3,70-3,66 (2H, 2xm); 3,42-3,38 và 3,35-3,31 (2H, 2xm); 2,11-2,00 (2H, m); 1,88-1,73 (6H, m); 1,33-1,22 (12H, m)
351	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,28 (1H, brs); 7,95 và 7,74 (1H, 2xs); 7,73 và 7,67 (2H, 2xd, J=8,6 Hz); 4,91-4,70 (2H, m); 4,31-4,21 (1H, m); 3,91-3,64 (2H, m); 2,98-2,64 (2H, m); 2,11-1,99 (2H, m); 1,87-1,72 (6H, m); 1,23 và 1,22 (3H, 2xs); 1,17 và 1,10 (9H, 2xs)
352	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,28-12,23 (1H, m); 8,56 và 8,23 (1H, 2xd, J=2,0 Hz); 7,85 và 7,50 (1H, 2xs); 7,46-7,40 và 7,26-7,13 (3H, 2xm); 4,83 và 4,65 (2H, 2xs); 4,27-4,07 (1H, m); 3,41-3,28 (2H, m); 2,11-1,63 (8H, m); 1,23 và 1,13 (3H, 2xs); 0,96 và 0,77 (9H, 2xs)
358	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,24 (1H, brs); 7,80 và 7,73 (1H, 2xs); 7,58-7,51 (3H, m); 4,84 và 4,72 (2H, 2xs); 4,34-4,27 (1H, m); 1,98-1,72 (8H, m); 1,21 (3H, s); 0,95 và 0,74 (9H, 2xs)
359	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,30 (1H, brs); 7,79 và 7,72 (1H, 2xs); 7,43 và 7,38 (2H, 2xs); 4,82 và 4,68 (2H, 2xs); 4,36-4,27 (1H, m); 2,31 (3H, s); 2,02-1,72 (8H, m); 1,21 (3H, s); 0,95 và 0,74 (9H, 2xs)
360	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,42 (1H, brs); 11,20 và 11,13 (1H, 2xs); 7,77 và 7,63 (1H, 2xs); 7,24-7,17 (1H, m); 6,96-6,85 (2H, m); 4,25-4,20 (1H, m); 3,64-3,42 (4H, m); 3,11-3,07 và 2,91-2,87 (2H, 2xm); 2,10-1,99 (5H, m); 1,87-1,75 (6H, m); 1,24 (3H, s); 0,95 và 0,74 (9H, 2xs)
363	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,23 (1H, brs); 7,83-7,29 (4H, m); 4,90-4,34 (4H, m); 1,93-1,76 (10H, m); 1,45-1,41 (2H, m); 1,22 (3H, s); 1,05-0,95 (8H, m)
364	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,20 (1H, brs); 7,55-7,28 (4H, m); 4,62-4,55 (3H, m); 4,25-4,15 (1H, m); 2,33-2,30 (3H, m); 2,09-1,81 (6H, m); 1,73-1,71 (4H, m); 1,32-1,27 (2H, m); 1,22 (3H, s); 1,05-0,90 (8H, m)
365	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,19 (1H, brs); 7,51-7,33 (3H, m); 4,64-4,57 (3H, m); 4,16-4,05 (1H, m); 2,35-2,26 (5H, m); 2,02-1,81 (6H, m); 1,74-1,71 (4H, m); 1,38-1,31 (2H, m); 1,22 (3H, s); 1,04-0,90 (8H, m)
366	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,23 (1H, brs); 7,80-7,41 (3H, m); 4,59-4,34 (4H, m); 2,33 (3H, s); 2,07-1,76 (10H, m); 1,31-1,21 (5H, m); 1,05-0,94 (8H, m)
367	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,23 (1H, brs); 8,77 và 8,61 (2H, 2xs); 7,83 và 7,68 (1H, 2xs); 4,65-4,36 (4H, m); 1,97-1,78 (10H, m); 1,30-1,21 (5H, m); 1,05-0,95 (8H, m)
378	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,51 (2H, 2xs); 7,69 và 7,62 (1H, 2xs); 4,96 và 4,72 (2H, 2xs); 4,35-4,27 (1H, m); 3,57 và 3,48 (2H, 2xs); 2,18-2,12 (2H, m); 1,95-1,84 (6H, m); 1,40 (3H, s); 1,13 và 0,96 (3H, 2xs); 0,49-0,39 (4H, m)
379	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,48-8,35 (2H, m); 7,70 và 7,58 (1H, 2xs); 4,76 và 4,51 (2H, 2xs); 4,28-4,19 (1H, m); 3,43-3,35 (2H, m); 2,40 và 1,90 (3H, 2xs); 2,28-2,16 (2H, m); 1,95-1,85 (6H, m); 1,41 và 1,40 (3H, 2xs); 1,01 và 0,86 (9H, 2xs)
381	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,53 (2H, 2xs); 7,68 và 7,59 (1H, 2xs); 4,70 và 4,54 (2H, 2xs); 4,32-4,27 (1H, m); 3,63-3,56 (2H, m); 2,59-2,45 (1H, m); 2,17-2,11 (2H, m); 1,94-1,88 (8H, m); 1,39-0,96 (11H, m)
382	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,55 (2H, s); 7,56 (1H, s); 4,68 (2H, s); 4,06-3,99 (1H, m); 3,61 (2H, d, J=6,8 Hz); 2,57-2,40 (4H, m); 2,22-2,16 (2H, m); 1,94-1,82 (8H, m); 1,40-1,00 (11H, m)

383	δ (300 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 8,43-8,33 (2H, m); 7,65 và 7,52 (2H, 2xs); 5,63-5,59 và 5,23-5,21 (1H, 2xm); 4,54-4,12 (2H, m); 3,90-3,73 và 3,48-3,44 (2H, 2xm); 2,29-1,56 (12H, m); 1,35 (3H, s); 1,26-0,93 (8H, m)
387	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,53 (1H, s); 8,46 (1H, s); 7,67 (1H, s); 4,51 (2H, s); 4,38-4,26 (2H, m); 2,49 (3H, s); 2,32-2,21 (2H, m); 2,01-1,94 (8H, m); 1,42 (3H, s); 1,30-1,24 (2H, m); 1,06-0,97 (8H, m)
388	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,58 và 8,52 (2H, 2xs); 7,70 và 7,60 (1H, 2xs); 4,93 và 4,70 (2H, 2xs); 4,33-4,25 (1H, m); 3,86 (2H, s); 2,18-2,08 (2H, m); 1,94-1,82 (6H, m); 1,39 (3H, s); 1,09-1,05 (4H, m)
389	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 7,71 và 7,61 (1H, 2xs); 7,37-7,27 (3H, m); 4,72 và 4,57 (2H, 2xs); 4,57-4,49 và 3,87-3,81 (1H, 2xm); 4,38-4,21 (1H, m); 2,20-2,11 (2H, m); 1,94-1,83 (6H, m); 1,70-1,40 (10H, m); 1,27-1,23 (1H, m); 0,94-0,90 (6H, m)
390	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,19 (1H, brs); 8,56-8,46 (1H, m); 7,91-7,85 (1H, m); 7,74 và 7,63 (1H, 2xs); 7,40-7,35 (1H, m); 5,53-5,44 và 4,98-4,93 (2H, 2xm); 4,29-3,98 (2H, m); 3,61-3,49 (1H, m); 2,13-1,73 (10H, m); 1,56-1,37 (1H, m); 1,23-0,82 (12H, m)
392	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,24 (1H, brs); 11,19 và 11,14 (1H, 2xs); 7,83 và 7,66 (1H, 2xs); 7,24-7,16 (1H, m); 6,95-6,83 (2H, m); 4,47-4,00 (2H, m); 3,41-2,85 (4H, m); 2,50 và 2,41 (3H, 2xs); 2,12-1,66 (11H, m); 1,31-1,10 (6H, m); 0,99-0,88 (6H, m)
393	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 8,06 (1H, d, J=7,3 Hz); 7,52 (1H, s); 7,35-7,20 (3H, m); 5,91 (1H, s); 4,30-4,23 (1H, m); 4,16-4,06 (1H, m); 3,99 (1H, d, J=14,4 Hz); 3,89 (1H, d, J=14,4Hz); 2,28-2,17 (2H, m); 1,96-1,22 (14H, m); 1,10-0,83 (10H, m)
394	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,57 và 8,49 (2H, 2xs); 7,69 và 7,57 (1H, 2xs); 5,00 và 4,69 (2H, 2xs); 4,25-4,20 (1H, m); 3,85-3,61 (2H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 1,95-1,86 (6H, m); 1,76-1,41 (7H, m); 0,96 và 0,74 (6H, 2xt, J=7,6 Hz)
395	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,56 và 8,50 (2H, 2xs); 7,71 và 7,64 (1H, 2xs); 5,01 và 4,79 (2H, 2xs); 4,30-4,25 (1H, m); 3,86-3,72 (2H, m); 2,18-2,08 (2H, m); 1,95-1,83 (6H, m); 1,78-1,39 (7H, m); 0,96 và 0,74 (6H, 2xt, J=7,3 Hz)
396	δ (400 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,26 (1H, brs); 7,75 và 7,60 (1H, 2xs); 7,60 và 7,54 (1H, 2xd, J=5,1 Hz); 6,99 và 6,93 (1H, 2xd, J=5,1 Hz); 6,31 và 6,08 (1H, 2xs); 5,40-5,36 và 4,82-4,80 (1H, 2xm); 4,30-4,01 (2H, m); 3,39-3,18 (2H, m); 2,07-1,70 (10H, m); 1,53-1,44 (1H, m); 1,28-0,84 (12H, m)
398	δ (400 MHz, $CDCl_3$) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,46 (1H, 2xd, J=3,2 Hz); 7,84-7,79 (1H, m); 7,66 và 7,50 (1H, 2xs); 7,43-7,40 (1H, m); 4,92 và 4,71 (2H, 2xs); 4,32-4,18 (2H, m); 2,28-1,87 (9H, m); 1,46-1,16 (6H, m); 1,06-0,94 (8H, m)
401	δ (300 MHz, DMSO-d_6) đồng phân quay biểu thị 12,27 (1H, brs); 8,54-8,52 và 8,41-8,39 (1H, 2xm); 7,83-7,23 (4H, m); 5,75-5,60 (1H, m); 5,00-4,96 và 4,64-4,59 (1H, 2xm); 4,30-3,99 (2H, m); 3,64-3,31 (2H, m); 2,11-2,02 (2H, m); 1,88-1,74 (8H, m); 1,53-1,37 (1H, m); 1,23-0,82 (12H, m)
402	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 8,55 và 8,48 (1H, 2xdd, J=4,6, 1,5 Hz); 7,87 và 7,79 (1H, 2xdd, J=8,1, 1,5 Hz); 7,68 và 7,65 (1H, 2xs); 7,36 và 7,33 (1H, 2xdd, J=8,1, 4,6 Hz); 5,64-5,61 và 5,17-5,14 (1H, 2xm); 4,32-4,27 (1H, m); 4,07-3,33 (4H, m); 2,30-2,17 (2H, m); 1,91-1,89 (6H, m); 1,35 và 1,34 (3H, 2xs); 1,01 và 0,81 (9H, 2xs)

404	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,27 (1H, brs); 7,66-7,37 (4H, m); 4,76-4,37 (4H, m); 2,10-1,74 (10H, m); 1,51-1,45 (3H, m); 1,34-0,91 (14H, m)
406	δ (400 MHz, CD_3OD) đồng phân quay biểu thị 7,77 và 7,60 (1H, 2xs); 7,53-7,21(3H, m); 7,15-6,75 (1H, m); 4,83 và 4,63 (2H, 2xs); 4,31-4,26 (1H, m); 3,41-3,36 (2H, m); 2,26-2,14 (2H, m); 1,95-1,84 (6H, m); 1,35 và 1,34 (3H, 2xs); 1,01 và 0,85 (9H, 2xs)
500	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,19 (1H, br, s,), 7,75 (0,3H, s), 7,58 (0,7H, s), 7,34-7,48 (4H, m), 7,13-7,33 (4H, m), 4,78 (1,4H, s), 4,42 (0,6H, s), 4,15-4,28 (1H, m), 3,29-3,60 (2H, m), 2,94-3,00 (0,6H, m), 2,78-2,83 (1,4H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 1,89-2,10 (6H, m), 1,46-1,60 (2H, m)
501	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 7,79 (0,3H, s), 7,74 (0,7H, s), 7,34-7,47 (5H, m), 7,15-7,30 (2H, m), 4,78 (1,6H, s), 4,47 (0,4H, s), 4,14-4,29 (1H, m), 3,24-3,56 (2H, m), 3,15-3,20 (0,4H, m), 2,91-2,99 (1,6H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 1,88-2,10 (6H, m), 1,45-1,63 (2H, m)
502	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,17 (1H, br, s,), 7,68 (0,3H, s), 7,53 (0,7H, s), 7,42-7,45 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,17-7,26 (3H, m), 7,14 (0,7H, d, J=8,3Hz), 6,93 (1,3H, d, J=7,1Hz), 4,72 (1,3H, s), 4,38 (0,7H, s), 4,13-4,26 (1H, m), 3,55 (0,7H, dd, J=8,6, 6,8), 3,27 (1,3H, t, J=7,6Hz), 2,81-2,86 (0,7H, m), 2,72 (1,3H, t, J=7,7Hz), 2,24-2,37 (1H, m), 1,86-2,09 (6H, m), 1,46-1,591 (2H, m)
503	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 10,97 (1H, br, s,), 7,68 (0,4H, s), 7,57 (0,6H, s), 7,36-7,47 (4,4H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,21 (0,4H, br, s), 7,11-7,15 (0,6H, m), 6,98 (0,6H, s), 6,85 (0,4H, dd, J=8,0, 1,4Hz), 6,52 (0,6H, dd, J=8,0, 1,4Hz), 6,32-6,38 (1H, m), 4,74 (1,2H, s), 4,36 (0,8H, s), 4,13-4,29 (1H, m), 3,53-3,60 (0,8H, m), 3,23-3,37 (1,2H, m), 2,74-2,93 (2H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 1,38-2,10 (6H, m), 1,45-1,61 (2H, m)
504	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 7,74 (0,3H, s), 7,66 (0,7H, s), 7,56 (0,3H, d, J=1,2Hz), 7,47 (0,7H, d, J=2,2Hz), 7,44 (1,4H, dt, J=2,4, 8,6Hz), 7,33-7,42 (3,6H, m), 7,25 (0,7H, d, J=8,3Hz), 7,14 (0,3H, d, J=8,3Hz), 4,77 (1,3H, s), 4,43 (0,7H, s), 4,13-4,26 (1H, m), 3,57 (0,7H, t, J=7,5Hz), 3,27-3,35 (1,3H, m), 2,95 (0,7H, t, J=7,8Hz), 2,81 (1,3H, t, J=7,8Hz), 2,25-2,38 (1H, m), 1,87-2,09 (6H, m), 1,46-1,59 (2H, m)
505	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 7,74 (0,3H, s), 7,68 (0,7H, s), 7,37-7,46 (3H, m), 7,17 (0,7H, d, J=8,3Hz), 6,85-7,01 (2,6H, m), 6,77 (0,7H, d, J=8,3Hz), 4,77 (1,4H, s), 4,43 (0,6H, s), 4,14-4,28 (1H, m), 3,40-3,45 (0,6H, m), 3,12-3,19 (1,4H, m), 2,74-2,79 (0,6H, m), 2,58-2,64 (1,4H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,19-2,22 (1,8H, m), 2,18 (2,1H, s), 1,89-2,09 (6H, m), 1,79 (2,1H, s), 1,47-1,60 (2H, m)
506	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, s), 11,05 (1H, s), 7,70 (0,3H, s), 7,66 (0,7H, s), 7,19-7,47 (5,4H, m), 7,13 (0,6H, d, J=8,3Hz), 6,98-7,02 (0,3H, m), 6,92-6,96 (0,7H, m), 6,80 (0,3H, d, J=7,1Hz), 6,61 (0,7H, d, J=7,1Hz), 6,48-6,50 (0,3H, m), 5,78-5,80 (0,7H, m), 4,79 (1,4H, s), 4,38 (0,6H, s), 4,15-4,27 (1H, m), 3,58-3,63 (0,6H, m), 3,29-3,63 (1,4H, m), 3,06 (0,6H, dd, J=8,8, 6,8Hz), 2,88-2,94 (1,4H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 1,89-2,11 (6H, m), 1,46-1,59 (2H, m)
507	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 10,82 (1H, br, s,), 7,75 (0,7H, s), 7,70 (0,3H, s), 7,48 (0,3H, d, J=7,8Hz), 7,36-7,40 (3,3H, m), 7,33 (0,3H, d, J=8,1Hz), 7,29 0,7H, d, J=8,1Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 6,94-7,08 (2H, m), 6,89 (0,7H, d, J=8,3Hz), 6,84 (0,7H, t, J=7,6), 4,77 (1,4H, s), 4,42 (0,6H, s), 4,16-4,28 (1H, m), 3,59 (0,6H, t, J=8,1Hz), 3,28-3,34 (1,4H, m), 2,95 (0,6H, t, J=7,8Hz), 2,82 (1,4H, t, J=8,1Hz), 2,25-2,37 (1H, m), 1,88-2,10 (6H, m), 1,47-1,59 (2H, m)

508	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,16 (1H, br, S,), 11,07 (0,4H, s), 10,96 (0,6H, s),7,61 (0,4H, s), 7,28-7,44 (5,4H, m), 7,09 (0,6H, s), 6,86-7,02 (2H, m), 6,59 (0,6H, d, J=7,1Hz), 6,45 (0,4H, dd, J=2,8, 1,8Hz), 6,42 (0,6H, dd, J=2,8, 1,8Hz), 4,73 (1,2H, s), 4,32 (0,8H, s), 4,12-4,21 (1H, m), 3,65 (0,8H, t, J=7,3Hz), 3,30-3,40 (1,2H, m), 3,14 (0,8H, t, J=7,3Hz), 3,05 (1,2H, t, J=7,1Hz), 2,25-2,34 (1H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 1,85-1,97 (4H, m), 1,46-1,58 (2H, m)
509	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,17 (1H, s), 7,74 (0,3H, s), 7,64 (0,7H, s), 7,36-7,47 (3,3H, m), 7,15-7,19 (0,7H, m), 7,03-7,15 (3,3H, m), 6,89-6,92 (0,7H, m), 4,78 (1,4H, s), 4,44 (0,6H, s), 4,15-4,28 (1H, m), 3,43-3,49 (0,6H, m), 3,17-3,23 (1,4H, m), 2,79-2,84 (0,6H, m), 2,62-2,69 (1,4H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,25 (1H, s), 1,89-2,092 (6H, m), 1,83 (2H, s), 1,48-1,60 (2H, m)
510	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,21 (1H, br, s,), 7,74 (0,2H, s), 7,70 (0,8H, s), 7,32 (0,4H, s), 7,24 (1,6H, s), 4,17-4,27 (1H, m), 3,52-3,57 (0,4H, m), 3,24-3,41 (3,2H, m), 3,12 (0,4H, d, J=7,1Hz), 3,04 (0,4H, d, J=6,8Hz), 2,91 (1,6H, t, J=8,1Hz), 2,21-2,38 (4H, m), 1,90-2,10 (6H, m), 1,45-1,82 (8H, m), 0,90-1,25 (5H, m)
511	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,20 (1H, br, s,), 7,79-7,83 (1H, m), 7,24 (2H, s), 4,20-4,28 (1H, m), 3,36-3,47 (2H, m), 2,89 (2H, t, J=7,8Hz), 2,27-2,37 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,89-2,10 (7H, m), 1,21-1,61 (13H, m), 0,93 (3H, s)
512	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,17 (1H, br, s,), 7,78 (1H, s), 7,24 (2H, s), 4,20-4,28 (1H, m), 3,29-3,42 (4H, m), 2,88 (2H, t, J=8,1Hz), 2,29-2,32 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,90-2,10 (6H, m), 1,55 (2H, qd, J=12,6, 4,2Hz), 0,95 (9H, s)
513	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (1H, br, s,), 10,69-10,74 (1H, m), 7,79 (0,75H, s), 7,63 (0,25H, s), 7,36-7,47 (4H, m), 7,15-7,23 (1,25H, m), 6,88-6,99 (1,25H, m), 6,77-6,84 (1,5H, m), 4,82 (1,5H, s), 4,44 (0,5H, s), 4,15-4,28 (1H, m), 3,32-3,47 (0,5H, m), 3,13-3,19 (1,5H, m), 2,83-2,88 (0,5H, m), 2,66-2,71 (1,5H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 2,28 (0,75, s), 1,89-2,10 (8,25H, m), 1,48-1,61 (2H, m)
514	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,26 (1H, br, s,), 7,75 (0,2H, s), 7,73 (0,8H, s), 7,32 (0,4H, s), 7,24 (1,6H, s), 4,21-4,28 (1H, m), 3,52-3,57 (0,4H, m), 3,37 (1,6H, d, J=7,3Hz), 3,25-3,33 (1,6H, m), 3,10-3,15 (0,4H, m), 3,04 (0,4H, d, J=6,8Hz), 2,87-2,94 (1,6H, m), 2,28 (0,6H, s), 2,23 (2,4H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 1,46-1,90 (12H, m), 0,91-1,27 (8H, m)
515	δ (500 MHz, DMSO-d_6) 12,26 (1H, br, s,), 7,81 (1H, s), 7,24 (2H, s), 4,23-4,30 (1H, m), 3,29-3,40 (2H,m), 2,89 (2H, t, J=8,1Hz), 2,23 (3H, s), 2,04-2,15 (3H, m), 1,74-1,90 (7H, m), 1,25 (3H, s), 0,95 (9H, s)
516	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,68 (0,4H, s), 7,55 (0,6H, s), 7,18 (0,8H, s), 7,09 (1,2H, s), 4,70 (1H, br, s,), 4,49-4,64 (1H, m), 4,35-4,49 (1H, m), 4,07-4,35 (1H, m), 3,36-3,58 (1H, m), 2,39-2,53 (1H, m), 2,18-2,39 (4H, m), 1,98-2,18 (4H, m), 1,53-1,75 (6H, m), 1,37-1,53 (3H, m), 1,01-1,15 (1H, m), 0,83-0,97 (6H, m)
517	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,57-7,62 (1H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 5,48 (0,6H, s) 4,51 (1,4H, s) 4,18-4,24 (1H, m), 4,44-4,58 (1H, m), 2,39-2,54 (1H, m), 2,33 (6H, s), 1,98-2,17 (4H, m), 1,50-1,81 (2H, m), 0,90-1,09 (9H, m)
518	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,66 (0,3H, s), 7,57 (0,7H, s), 7,17 (0,7H, s), 7,08 (1,4H, s), 4,81 (0,7H, s), 4,43 (1,4H, s), 4,12-4,33 (1H, m), 3,50-3,53 (1,3H, m), 3,19-3,34 (0,7H, m), 2,42-2,49 (1H, m), 2,31-2,39 (3H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 2,04-2,14 (4H, m,), 1,53-1,81 (7H, m), 1,18-1,35 (2H, m), 0,70-1,04 (2H, m), 0,08-0,35 (4H, m)
519	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,54-7,64 (1H, m), 7,19-7,08 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,12-4,30 (1H, m), 3,50 (2H, s), 2,46-2,50 (1H, m), 2,20-2,37 (5H, m), 1,97-2,14 (4H, m), 1,12-1,75 (12H, m), 0,85-1,07 (3H, m)

520	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,64-7,67 (0,3H, m), 7,55 (0,7H, s), 7,15-7,19 (0,7H, m), 7,10 (1,3H, s), 4,70-4,79 (0,8H, m), 4,39 (1,2H, s), 4,12-4,32 (1H, m), 3,60-3,70 (1,3H, m), 3,37-3,44 (0,7H, m), 2,60 (0,3H, dt, J=16,5, 8,4Hz), 2,40-2,51 (1,7H, m), 2,29-2,39 (3H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 1,99-2,17 (4H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 1,55-1,74 (4H, m), 1,14-1,11 (6H, m)
521	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,66 (0,3H, s), 7,55 (0,7H, s), 7,28-7,39 (3H, m), 4,72-4,82 (0,8H, m), 4,42 (1,2H, s), 4,15-4,32 (1H, m), 3,61-3,74 (1,2H, m), 3,33-3,43 (0,8H, m), 2,54-2,68 (0,6H, m), 2,33-2,54 (1,4H, m), 2,19-2,31 (2H, m), 1,98-2,19 (4H, m), 1,76-1,95 (2H, m), 1,54-1,71 (4H, m), 1,26-1,18 (6H, m)
522	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,67 -7,63 (1H, m), 7,16 -7,09 (2H, m), 7,02-6,86 (2H, m), 4,84 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,16-4,30 (1H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 2,37-2,23 (5H, m), 2,11-2,05 (4H, m,), 1,53-1,74 (2H, m)
523	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,16 (br, s,, 1H) 7,75 (s, 1H) 7,35-7,44 (m, 2H) 7,21-7,30 (m, 1H) 4,25 (d, J=6,06Hz, 1H) 3,35-3,44 (m, 4H) 2,86-3,00 (m, 2H) 2,24-2,41 (m, 1H) 1,87-2,12 (m, 6H) 1,44-1,65 (m, 2H) 0,95 (s, 9H)
524	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,72-7,77 (0,2H, m), 7,58 (0,8H, s), 7,22-7,38 (3H, m), 4,93 (0,4H, br, s,), 4,54 (1,6H, s), 4,25-4,17 (1H, m), 3,30-3,59 (1H, m), 2,37-2,56 (1H, m), 2,25 (2H, d, J=13,5Hz), 1,94-2,16 (3H, m), 1,52-1,76 (4H, m), 1,02 (8H, s), 0,84 (1H, s)
525	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,68 (1H, s), 7,54-7,60 (1H, m), 7,28 (3H, s), 4,66-4,81 (1H, m), 4,51-4,64 (1H, m), 4,47 (1H, s), 4,17-4,34 (1H, m), 3,36-3,57 (1H, m), 2,36-2,58 (1H, m), 2,08-2,33 (4H, m), 1,53-1,80 (6H, m), 1,36-1,50 (3H, m), 1,03-1,17 (1H, m), 0,78-0,99 (6H, m)
526	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,18 (br, s,, 1H) 7,56-7,81 (m, 5H) 7,36 (s, 2H) 7,20-7,30 (m, 1H) 4,88 (s, 1,6H) 4,60 (s, 0,4H) 4,08-4,33 (m, 1H) 3,50-3,66 (m, 0,4H) 3,34-3,30 (m, 1,6H) 3,14-3,25 (m, 0,4H) 2,87-3,04 (m, 1,6H) 2,22-2,41 (m, 1H) 1,64-2,13 (m, 4H) 1,40-1,63 (m, 2H) 1,20-1,31 (m, 2H)
527	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,55-7,74 (m, 2H) 7,45 (d, J=8,22Hz, 1H) 7,18-7,34 (m, 5H) 4,93 (br, s,, 1H) 4,72 (d, J=2,74Hz, 1H) 4,32-4,21 (m, 2H) 2,46 (t, J=12,13Hz, 1H) 2,24 (d, J=13,11Hz, 2H) 2,06-2,13 (m, 5H) 1,53-1,78 (m, 2H)
528	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,57-7,72 (3H, m), 7,48-7,55 (0,5H, m), 7,44 (0,9H, d, J=8,1Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,10-7,17 (0,7H, m), 7,06 (0,9H, s), 4,87-5,08 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,13-4,34 (2H, m), 2,19-2,54 (5H, m), 1,99-2,15 (4H, m), 1,53-1,73 (4H, m)
529	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,49 (0,2H, s), 7,44 (0,8H, s), 7,16 (0,4H, s), 7,00-7,11 (1,6H, m), 5,14-5,18 (0,2H, m), 5,04-5,07 (0,8H, m), 4,01-4,29 (1H, m), 3,71-3,76 (1H, m), 3,35-3,55 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,39-2,55 (1H, m), 2,20-2,34 (6H, m), 2,00-2,14 (4H, m), 1,57-1,75 (3H, m), 1,02 (8H, s), 0,81 (1H, s)
530	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,39-7,53 (1H, m), 6,97-7,19 (2H, m), 5,42-5,53 (,1H, m), 4,94-5,11 (0,9H, m), 4,16-4,31 (1H, m), 4,03-4,15 (1H, m), 3,64-3,81 (1H, m), 3,18-3,54 (2H, m), 3,13 (3H, s), 2,37-2,52 (1H, m), 2,27 (5H, s), 2,00-2,13 (4H, m), 1,46-1,77 (2H, m), 1,01 (8H, s), 0,80 (1H, s)
531	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,48 (0,2H, s), 7,15 (0,8H, s), 7,04 (2H, br, s,), 5,45-5,52 (0,2H, m), 5,04 (0,8H, dd, J=9,6, 4,1Hz), 4,15-4,29 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J=14,5, 9,4Hz), 3,74 (1H, d, J=12,1Hz), 3,19-3,48 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,01-2,51 (10H, m), 1,54-1,73 (2H, m), 1,00 (8H, s), 0,79 (1H, s)
532	δ (400 MHz, $CDCl_3$) 7,66 (s, 0,4H), 7,57 (s, 0,6H), 7,17 (s, 0,8H), 7,10 (s, 1,2H), 4,80 (s, 0,8H), 4,42 (s, 1,2H), 4,14-4,33 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1,2H), 3,24-3,29 (m, 0,8H), 2,14-2,40 (m, 5H), 1,85-2,00 (m, 5H), 1,05-1,73 (m, 13H), 0,76-1,00 (m, 6H)

533	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 7,81 (0,3H, s), 7,70 (0,7H, s), 7,45 (0,6H, s), 7,38 (1,4H, s), 4,77 (0,6H, s), 4,37 (1,4H, s), 4,17-4,32 (1H, m), 2,36 (0,9H,s), 2,30 (2,1H, s), 1,98-2,17 (2H, m), 1,46-1,90 (12H, m)
534	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 0,81-1,01 (m, 7H), 1,28-1,42 (m, 2H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 6H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,50-2,57 (m , 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 3H), 3,44-3,51 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 7,24-7,83 (m, 1H), 7,41 (d, J=7,8Hz, 1,3H), 7,49 (d, J=7,8Hz, 0,7H), 7,79 (s, 0,3H), 7,86 (s, 0,7H), 12,19 (br, s, 1H)
535	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 7,82 (s, 0,2H), 7,69 (s, 0,8H), 7,47 (s, 0,4H), 7,40 (s, 1,6H), 4,78 (s, 0,4H), 4,59 (s, 1,6H), 4,17-4,29 (m, 1H), 3,14-3,39 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 4H), 1,87-2,11 (m, 6H), 1,33-1,66 (m, 7H), 0,97-1,29 (m, 5H), 0,67-0,95 (m, 6H)
536	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 0,67-0,87 (m, 9H), 1,45-1,63 (m, 2H), 1,73-2,14 (m, 8H), 2,15-2,38 (m, 5H), 3,87-3,99 (m, 0,5H), 4,06-4,44 (m, 2,5H), 4,58-4,88 (m, 3H), 7,39 (d, J = 3,9Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,9Hz, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,78 (s, 0,25H), 7,80 (s, 0,25H), 12,24 (br, S, 1H)
537	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,17 (1H, s), 7,80 (0,3H, s), 7,68 (0,7H, s), 7,45 (0,6H, s), 7,38 (1,4H, s), 4,77 (0,6H, s), 4,37 (1,4H, s), 4,16-4,32 (1H, m), 3,07-3,37 (1H, m), 2,43-2,69 (1H, m), 2,24-2,38 (4H, m), 1,85-2,11 (6H, m), 1,45-1,76 (7H, m), 0,85-1,27 (5H, m)
538	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,26 (1H, s), 8,88-9,04 (1H, m), 7,10-8,22 (5H, m), 4,81-4,92 (2H, m), 4,29 (1H, d, J=3,5Hz), 3,36 (2H, s), 2,05-2,20 (2H, m), 1,70-1,93 (6H, m), 1,22-1,29 (3H, m), 0,78-1,03 (9H, m)
539	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,19 (1H, br, s,), 8,81-9,01 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J=16,7, 8,3Hz), 6,78-8,02 (8H, m), 4,56-4,87 (4H, m), 4,18-4,33 (1H, m), 2,25-2,41 (1H, m), 1,88-2,14 (6H, m), 1,45-1,66 (2H, m)
541	δ (400 MHz, CD_3OD) 1,62-1,70 (2H, m), 2,04-2,24 (6H, m), 2,39-2,47 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,62-4,69 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=8,04Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,71 (1H, s)
542	δ (400 MHz, CD_3OD) 1,02-1,08 (9H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 2,01-2,23 (6H, m), 2,41 (1H, tt, J=12,23, 3,52Hz), 2,50-2,56 (3H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 4,72 (2H, s), 7,44 (1H, s), 7,61-7,64 (1H, m)
543	δ (500 MHz, $CDCl_3$) 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,75 (br, s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,12-4,25 (m, 4H), 2,17-2,47 (m, 5H), 1,63-2,02 (m, 3H), 1,56-1,58 (m, 2H)
544	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 1,89-2,06 (12H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,36 (1H, s), 3,29-3,34 (1H, m), 3,57 (1H, t, J=7,04Hz), 3,91-3,95 (1H, m), 4,09-4,14 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,72 (1H, s), 5,89 (1H, s), 5,97 (1H, d, J=5,67Hz), 6,06 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=7,49Hz), 7,34-7,44 (4H, m), 7,73 (1H, s)
739	δ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,06-12,33 (m, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,40 (br, s,, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,13 (d, J=4,11Hz, 1H), 1,97 (br, s,, 1H), 1,91 (br, s,, 1H), 1,69-1,86 (m, 3H), 0,88-1,01 (m, 13H), 0,77 (s, 1H)

[Ví dụ 900]

Thử nghiệm gen báo cáo gama ROR

Thử nghiệm gen báo cáo lucxiferaza được sử dụng để đánh giá sự ức chế hoạt động phiên mã RORγ.

Vật truyền biểu hiện gama ROR được điều chế bằng cách chèn phối tử liên kết miền của gama ROR của người (axit amin 247-497 của Genbank Accession NO. NM_001001523) tiếp giáp với miền liên kết DNA nhân tố phiên mã men GAL4 trong vật truyền biểu hiện pM (Clontech). Vật truyền biểu hiện pM-ROR gama thu được được sử dụng trong các thí nghiệm tải nhiễm cùng với plasmit báo cáo lucxiferaza pGL4 (Promega) chứa 5 bản sao của vùng nhận biết mã hóa UAS GAL4 và plasmit pRL-CMV (Promega) chứa chất hoạt hóa CMV cơ bản và renilla luxiferaza.

Để điều chế chất chuyển nhiễm/hỗn hợp DNA, 1 µg gama pM-ROR, 1 µg pGL4 5xUAS, 625 pg pRL-CMV và 6,25 µL chất chuyển nhiễm FuGENE™ HD (Promega) được trộn lẫn trong 0,25 mL OPTI-MEM™ (Life technologies) ở nhiệt độ phòng. Cùng lúc đó, hỗn hợp DNA kiểm soát âm tính được điều chế bằng cách sử dụng 1 µg pM vecto rỗng thay cho plasmit pM-ROR gama. Sau 15 phút ủ, 0,25 mL chất chuyển nhiễm/hỗn hợp DNA được cho thêm đến 1,000,000 tế bào HEK293T (ATCC) trong 5 mL OPTI-MEM™ chứa 10% huyết thanh thai bò đã được xử lý bằng than hoạt tính để loại bỏ toàn bộ hóc môn.

Tế bào được chuyển nhiễm được cấy vào 384 đĩa giếng (10 µL/đĩa) và 7,5 nL hợp chất thử được cho vào các giếng với 8 nồng độ từ 3,5 nM đến 10,5 µM. Hợp chất được hòa tan trong 100% DMSO và nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm là 0,075%.

Sau 24 giờ ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong lò ấp nuôi cấy tế bào, thử nghiệm gen báo cáo lucxiferaza Dual-Glo™ được sử dụng để phát hiện hoạt động theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega, Cat. No.: E2920).

Dữ liệu được vẽ đồ thị và các giá trị pIC50 được tính toán sử dụng chương trình XLfit (ID Business Solutions Ltd.). Kết quả được thể hiện trong các bảng sau.

ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả
161	5,66	201	< 5,00	241	8,29	281	8,37
162	5,99	202	8,10	242	7,50	282	8,47
163	< 5,00	203	6,04	243	7,26	283	8,04
164	5,93	204	7,22	244	8,16	284	7,95
165	5,93	205	6,86	245	8,05	285	-
166	7,81	206	7,00	246	7,94	286	8,04
167	6,48	207	7,20	247	7,49	287	5,92
168	6,83	208	6,52	248	7,67	288	7,93
169	7,39	209	< 5,00	249	> 8,46	289	7,03
170	6,75	210	5,99	250	> 8,46	290	6,72
171	6,78	211	7,65	251	8,22	291	5,99
172	< 5,00	212	7,70	252	8,00	292	7,32
173	< 5,00	213	6,95	253	7,34	293	7,48
174	6,18	214	6,49	254	7,73	294	7,31
175	6,22	215	7,49	255	7,26	295	5,25
176	5,59	216	< 5,98	256	8,22	296	< 4,98
177	6,85	217	6,66	257	7,70	297	7,18
178	5,36	218	6,47	258	8,18	298	7,89
179	7,28	219	8,31	259	6,93	299	7,68
180	6,95	220	6,98	260	8,22	300	7,62
181	< 5,00	221	8,53	261	8,34	301	6,73
182	7,18	222	8,38	262	7,39	302	7,83
183	6,76	223	7,30	263	8,23	303	< 5,46
184	6,79	224	8,57	264	8,09	304	< 4,98
185	5,74	225	8,53	265	7,74	305	< 4,98
186	7,57	226	8,47	266	8,27	306	8,08
187	6,65	227	8,40	267	7,87	307	5,08
188	6,56	228	6,71	268	6,97	308	7,78
189	7,52	229	7,89	269	8,09	309	7,95
190	8,08	230	8,18	270	7,79	310	< 4,98
191	8,05	231	7,97	271	8,29	311	< 4,98
192	7,93	232	7,77	272	7,95	312	7,28
193	8,19	233	7,80	273	7,85	313	5,81
194	7,85	234	8,00	274	8,08	314	7,38
195	< 5,00	235	7,88	275	> 8,46	315	7,26
196	5,46	236	7,98	276	6,91	316	8,04
197	6,29	237	> 8,46	277	8,14	317	8,00
198	< 5,00	238	8,36	278	7,93	318	7,70
199	8,30	239	> 8,46	279	7,42	319	6,85
200	7,80	240	8,26	280	6,61	320	8,01

ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả
321	7,93	361	5,92	401	5,55
322	8,09	362	7,24	402	4,98
323	6,42	363	7,88	403	5,76
324	6,42	364	7,34	404	7,65
325	7,97	365	7,51	405	4,98
326	6,99	366	7,82	406	7,30
327	7,01	367	7,52	407	6,32
328	5,53	368	6,72	408	6,48
329	7,83	369	5,91	409	6,11
330	7,62	370	6,27	410	5,67
331	6,99	371	5,27	411	6,65
332	6,29	372	6,48	412	5,95
333	7,77	373	5,47		
334	7,25	374	6,18		
335	7,91	375	6,97		
336	6,84	376	6,51		
337	7,20	377	6,36		
338	6,26	378	7,13		
339	7,08	379	7,10		
340	6,91	380	7,08		
341	6,12	381	7,00		
342	7,34	382	6,59		
343	7,50	383	7,40		
344	5,80	384	6,46		
345	7,58	385	7,73		
346	6,96	386	6,85		
347	6,06	387	7,16		
348	6,81	388	7,14		
349	7,10	389	7,53		
350	5,94	390	6,48		
351	5,14	391	6,85		
352	5,39	392	7,54		
353	6,75	393	5,34		
354	6,29	394	7,69		
355	7,66	395	7,04		
356	6,99	396	6,05		
357	5,00	397	7,21		
358	7,21	398	6,17		
359	7,58	399	7,06		
360	6,75	400	7,54		

[Ví dụ 901]

Thử nghiệm tuyển chọn peptit đồng hoạt hóa gama ROR Alphascreen™

Alphascreen™ là thử nghiệm độ tiếp cận phát quang đồng nhất được

khuếch đại trên cơ sở hạt mà có thể được sử dụng để đo hiệu quả của các hợp chất trên sự tương tác protein-protein. Khi sự tương tác sinh học mang các hạt chất cho và chất nhận vào gần nhau, oxy phản ứng, tạo hạt chất cho dựa trên kích thích laze, khởi tạo bậc phát quang/huỳnh quang trong các hạt chất nhận dẫn đến tín hiệu được khuếch đại cao mà có thể đo được là ánh sáng trong khoảng 520-620 nm. Khi các hạt chất cho và chất nhận không gần nhau, oxy phản ứng suy giảm và chỉ tín hiệu nền rất thấp được tạo ra.

Thử nghiệm trong ống nghiệm để đánh giá sự ức chế RORγ liên kết với chất đồng hoạt hóa GRIP1 được thiết lập sử dụng công nghệ Alphascreen™. Sự tương tác giữa thụ thể hạt nhân (NR) và các protein đồng phản ứng là bước quan trọng trong việc truyền tín hiệu từ chất nhận đến bộ máy phiên mã và có thể được đo trong ống nghiệm chỉ sử dụng miền liên kết phối tử của thụ thể hạt nhân và peptit chứa motip liên kết thụ thể hạt nhân LXXLL protein đồng phản ứng LXXLL.

Đối với cấu trúc RORγ được sử dụng trong thử nghiệm bổ sung chất đồng phản ứng, nucleotit tương ứng với miền liên kết phối tử (LBD) của RORγ kiểu hoang của người (axit amin 262-518 của Genbank Accession No. NM_005060.3) được nhân bản vô tính thành vecto biểu thị pET24 (Novagen), dòng chảy xuống của 6xHis điểm cuối N trong khung và chuỗi Flag tag. Protein RORγ-LBD 6xHis:Flag-tagged thuộc gen tái tổ hợp ở người được biểu thị trong E.coli (BL-21) và được tinh chế bằng sắc ký ái lực trên cột nickel Sepharose, theo sau là sắc ký trao đổi anion.

4x hỗn hợp thử nghiệm của 6xHis:Flag-tagged human RORγ-LBD với phối tử chủ vận 7-β-hydroxycolesterol được điều chế trong thử nghiệm chất đệm (50 mM HEPES pH 7,4, BSA 0,05%, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl2, 1 mM DTT, 0,01% Tween-20). Đối với giếng điều khiển, 4x hỗn hợp của gama LBD ROR 6xHis:Flag-tagged ở người cũng được điều chế.

4x nguyên liệu peptit đồng hoạt hóa đã được hiotin hóa chứa motip LXXLL từ GRIP1 (Biotin-PKKKQNALLRYLLDKDDTKDI) được điều chế

trong thử nghiệm chất đệm.

4x hỗn hợp phát hiện của hạt chất nhận Alphascreen™ có vòng càng cua niken và hạt chất cho Alphascreen™ streptavidin (PerkinElmer) được điều chế trong thử nghiệm chất đệm.

Hợp chất được thử nghiệm được cho vào đĩa chính có 384 giếng pre-dose được pha loãng ra từng kỳ 1 trong 2 hơn 22 cột, ở 100% DMSO, ở nồng độ gấp 40 lần nồng độ thử nghiệm cuối cùng, từ nồng độ cao của 4nM. DMSO cùng với không hợp chất nào được để trong các cột kiểm soát. Các hợp chất được phân phối tự động trực tiếp vào các đĩa thử nghiệm chứa chất nền thử nghiệm đến nồng độ gấp 4 lần nồng độ thử nghiệm cuối cùng.

Theo sau việc cho thêm hợp chất, hỗn hợp thử nghiệm RORγ-LBD 6xHis:Flag-tagged ở người plus 7-β-hydroxycolesterol, peptit đồng hoạt hóa được hiotin hóa và hỗn hợp phát hiện được cho thêm. Các điều kiện thử nghiệm cuối cùng là 50nM RORγ-LBD 6xHis:Flag-tagged ở người, 30 nM 7-β-hydroxycolesterol, 50nM peptit đồng hoạt hóa được hiotin hóa, 2,5 ug/mL hạt chất nhận niken và 10 ug/mL hạt chất cho streptavidin. Nồng độ MDSO cuối cùng trong thử nghiệm là 2,5%.

Sau khi ủ qua đêm ở nhiệt độ phòng các đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa Envision™ (PerkinElmer).

Dữ liệu được vẽ sơ đồ và các giá trị pIC50 được tính toán sử dụng bộ phân tích dữ liệu Genedata Screener™ (Genedata). Kết quả được thể hiện trong các bảng sau.

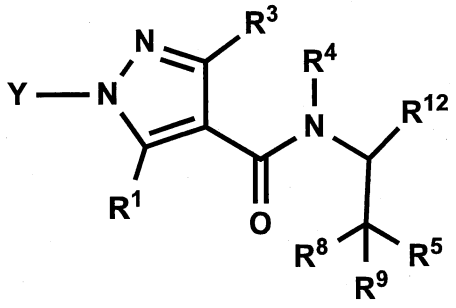
ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả
500	7,82	539	7,05	579	8,37	618	7,98
501	8,42	541	8,50	580	8,30	619	8,11
502	6,56	542	7,10	581	8,46	620	7,41
503	6,45	543	8,48	582	7,64	621	6,52
504	8,16	544	5,44	583	8,62	622	6,64
505	8,23	545	8,31	584	8,24	623	7,07
506	7,16	546	7,95	585	7,16	624	6,99
507	7,49	547	7,71	586	6,48	625	8,13
508	6,12	548	7,93	587	7,17	626	8,55
509	7,94	549	8,76	588	8,48	627	7,19
510	8,75	550	7,67	589	7,37	628	7,57
511	8,73	552	6,48	590	6,76	629	7,34
512	8,14	553	8,56	591	8,68	630	8,40
513	7,48	554	8,15	592	8,17	631	8,00
514	8,72	555	-	593	7,48	632	8,40
515	8,33	556	8,62	594	7,13	633	8,09
516	8,22	557	8,55	595	8,25	634	6,06
517	7,60	558	8,61	596	6,82	635	6,49
518	8,58	559	8,15	597	5,62	636	6,88
519	8,29	560	6,53	598	6,94	637	6,14
520	8,60	561	-	599	7,86	638	7,81
521	8,73	562	8,43	600	6,10	639	7,24
522	8,68	563	6,69	601	7,37	640	6,11
523	8,06	564	8,38	602	6,76	641	8,67
524	7,11	565	7,74	603	7,31	642	7,62
525	8,23	566	8,51	604	5,18	643	8,37
526	8,23	567	8,62	605	6,82	644	8,40
527	8,08	568	8,47	606	8,35	645	7,86
528	8,38	569	5,17	607	6,98	646	6,53
529	7,20	570	7,73	608	6,91	647	6,44
530	7,29	571	8,90	609	7,02	648	7,49
531	5,97	572	8,33	610	7,91	649	8,74
532	8,13	573	7,10	611	8,22	650	8,10
533	8,83	574	5,59	612	7,40	651	7,27
534	8,10	575	7,77	613	6,96	652	8,36
535	8,88	576	7,46	614	7,27	653	7,15
536	8,02	577	7,93	615	7,31	654	6,45
537	8,65	578	7,00	616	7,47	655	7,57
538	6,95			617	6,93	656	6,73

ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả
657	8,65	696	8,79	735	8,56	774	7,66
658	8,71	697	7,89	736	6,96	775	8,52
659	6,48	698	8,68	737	7,85	776	7,66
660	7,59	699	7,40	738	7,87	777	8,37
661	7,69	700	7,88	739	8,24	778	8,35
662	8,15	701	8,03	740	7,84	779	7,74
663	8,71	702	8,10	741	8,83	780	8,12
664	8,84	703	7,15	742	8,58	781	8,81
665	8,86	704	8,61	743	8,65	782	8,40
666	8,34	705	7,23	744	9,23	783	8,41
667	6,52	706	7,49	745	9,00	784	7,46
668	8,46	707	8,21	746	7,49	785	8,40
669	8,39	708	7,97	747	8,40	786	7,46
670	7,66	709	9,05	748	8,47	787	8,68
671	9,06	710	7,56	749	7,22	788	7,76
672	8,69	711	8,69	750	8,80	789	8,68
673	7,44	712	7,89	751	8,03	790	7,46
674	7,75	713	8,39	752	8,32	791	8,28
675	6,63	714	8,45	753	7,60	792	6,99
676	7,29	715	7,98	754	8,16	793	7,60
677	8,25	716	8,57	755	8,63	794	8,53
678	8,97	717	8,68	756	8,59	795	-
679	7,92	718	8,76	757	8,10	796	4,74
680	7,32	719	8,22	758	8,45	797	-
681	8,02	720	7,13	759	8,43	798	8,50
682	7,30	721	9,08	760	8,62	799	8,41
683	8,05	722	8,02	761	8,10	800	8,52
684	7,86	723	8,00	762	8,27	801	8,07
685	7,01	724	8,22	763	8,79	802	8,52
686	7,04	725	8,35	764	8,36	803	7,20
687	7,83	726	8,56	765	6,61	804	7,27
688	6,96	727	7,93	766	7,49	805	7,95
689	8,38	728	8,32	767	6,43	806	6,99
690	8,17	729	8,62	768	8,40	807	7,34
691	8,78	730	8,45	769	7,73	808	6,73
692	8,49	731	9,03	770	7,37	809	7,75
693	7,36	732	8,04	771	8,20	810	8,51
694	8,40	733	8,60	772	8,43	811	8,75
695	8,00	734	8,00	773	7,09	812	8,03

ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả	ví dụ	kết quả
813	8,22	852	6,05	891	7,81
814	8,04	853	7,77	892	6,52
815	7,89	854	8,33	893	8,65
816	8,35	855	8,24		
817	7,19	856	7,17		
818	8,14	857	7,47		
819	7,30	858	8,70		
820	7,00	859	8,22		
821	8,01	860	7,94		
822	5,23	861	8,32		
823	5,04	862	7,42		
824	7,54	863	8,19		
825	8,86	864	8,53		
826	7,73	865	8,11		
827	-	866	8,65		
828	-	867	7,61		
829	8,02	868	8,34		
830	8,57	869	7,86		
831	8,58	870	6,24		
832	8,41	871	8,30		
833	8,23	872	7,01		
834	8,00	873	8,28		
835	6,60	874	8,11		
836	7,51	875	7,93		
837	8,43	876	8,21		
838	7,86	877	8,21		
839	8,14	878	8,41		
840	6,62	879	8,53		
841	6,71	880	7,79		
842	6,51	881	7,61		
843	8,23	882	6,19		
844	7,52	883	6,15		
845	8,84	884	8,74		
846	8,62	885	6,13		
847	7,66	886	6,33		
848	8,88	887	7,79		
849	8,06	888	8,49		
850	7,89	889	8,69		
851	-	890	9,15		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

R^1 được chọn từ F, Cl, Br, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a và nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^a;

Y được chọn từ nhóm C_4-C_6 xycloalkyl, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl và nhóm C_6-C_9 spiroalkyl, tất cả được thế bằng nhóm R^2, 0 hoặc 1 nhóm R^6 và 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^7;

R^2 được chọn từ -OH, -CO_2H, -SO_3H, -$CONH_2$, -SO_2NH_2, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm C_1-C_6 alkylaminsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (hydroxycacbonyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c, nhóm (C_1-C_6 alkyl)sulfonyl(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c và nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^c;

R^6 và R^7 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, -NH_2, -CN, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b và nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^b;

R^3 được chọn từ H, F, Cl, -CH_3 và -CF_3;

R^4 được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm

R^e, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được chọn từ nhóm 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (5- đến 10- phần tử heteroaryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh)(C_1-C_3 alkyl) nhóm được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^5 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i, nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j và heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^j;

R^8 và R^9 được chọn một cách độc lập từ H, F, -OH, $-NH_2$, nhóm C_1-C_3 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h, và C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^h; hoặc R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc nhóm thioxo;

R^{12} là H; hoặc R^4 và R^{12} cùng nhau là $-CR^mR^m-CR^{13}R^{14}-CR^mR^m-$ hoặc $-CR^{13}R^{14}-CR^mR^m-CR^mR^m-$ để tạo thành vòng pyrrolidin;

R^{13} được chọn từ H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5

nhóm R^e, nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_6-C_{10} aryloxy được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm (C_2-C_6 alkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_2-C_6 alkynyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)(C_2-C_4 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_3-C_8 xycloalkenyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkenyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g và nhóm (heteroxycloalkyl 3 đến 8 cạnh)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroheteroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 heterobixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, và nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

R^{14} được chọn một cách độc lập từ H và nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^e; hoặc R^{13} và R^{14} cùng nhau tạo thành vòng C_3-C_8 xycloalkan được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, vòng C_3-C_8 xycloalken được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, hoặc vòng heteroxycloalkan 3 đến 8 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g;

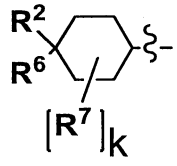
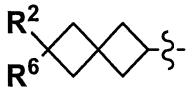
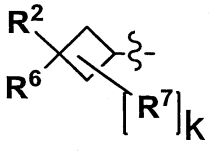
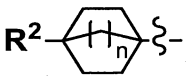
R^m được chọn một cách độc lập từ H, F, Cl, $-CH_3$ và $-CF_3$;

R^g và R^j được chọn một cách độc lập từ F, Cl, nhóm C_1-C_6 alkyl, -OH, -CN, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, $-CF_3$, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm

di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3, nhóm C_1-C_6 alkylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l, nhóm C_2-C_6 alkenylen được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^l và nhóm oxo;

R^f và R^i được chọn một cách độc lập từ F, Cl, Br, -OH, -CN, -NO_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkenyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkyloxy được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -SH, nhóm C_1-C_6 alkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_3-C_8 xycloalkylthio được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkoxy)cacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm (C_1-C_6 alkyl)amincacbonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm 3- đến 8- phần tử heteroxycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, nhóm C_1-C_6 alkylsulfonyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k, -NH_2, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k và nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^k; và R^a, R^b, R^c, R^e, R^h, R^k và R^l được chọn một cách độc lập từ F, nhóm C_1-C_4 alkyl, -OH, -CN, -NO_2, -NH_2, -CO_2H, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm mono(C_1-C_6 alkyl)amin, nhóm di(C_1-C_6 alkyl)amin, -CF_3 và nhóm oxo.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y được chọn từ công thức (II-a), công thức (II-b), công thức (II-c) và công thức (II-d):


(II-a),

(II-b),

(II-c) hoặc

(II-d),

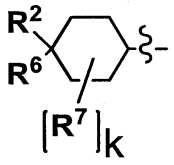
trong đó:

k là 0, 1 hoặc 2;

và n là 1, 2 hoặc 3.

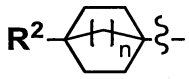
3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là

nhóm có công thức (II-a):



(II-a).

4. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là nhóm có công thức (II-d):



(II-d)

và n là 2.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^3 là H.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là $-CO_2H$ hoặc nhóm hydroxycacbonylmetyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 nhóm R^c.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{12} là H.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^8 và R^9 cùng nhau tạo thành nhóm oxo hoặc cả R^8 và R^9 là H.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là $-CF_3$, $-CF_2H$ hoặc Cl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là nhóm C_6-C_{10} aryl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^i hoặc nhóm heteroaryl 5 đến 10 cạnh được thế bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^i.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối

dược dụng của nó, trong đó R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R^e, nhóm (C_6-C_{10} aryl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^f, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_3-C_8 xycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_6-C_9 spiroalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_6-C_9 spiroalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm C_5-C_9 bixycloalkyl được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g, nhóm (C_5-C_9 bixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g hoặc nhóm (C_6-C_9 heterobixycloalkyl)(C_1-C_3 alkyl) được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm R^g.

12. Dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bệnh là đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm cột sống dính khớp, ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột hoặc hen suyễn.

13. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó.