(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) **1-0030464**

(51)[7] **C07D 401/14**; A61K 31/4439; C07D 413/04; C07D 401/04; A61K 31/4196; A61P 9/00

(13) **B**

(21) 1-2017-05067
(22) 18/05/2016
(86) PCT/US2016/033088 18/05/2016
(87) WO2016/187308 24/11/2016
(30) 62/164,106 20/05/2015 US
(45) 25/12/2021 405
(43) 25/06/2018 363A

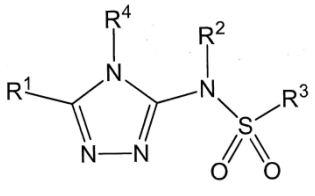
(73) AMGEN INC. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America

(72) CHEN, Ning (US); CHEN, Xiaoqi (US); CHEN, Yinhong (US); CHENG, Alan C. (US); CONNORS, Richard V. (US); DEIGNAN, Jeffrey (US); DRANSFIELD, Paul John (GB); DU, Xiaohui (US); FU, Zice (CN); HEATH, Julie Anne (US); HORNE, Daniel B. (US); HOUZE, Jonathan (US); KALLER, Matthew R. (US); KHAKOO, Aarif Yusuf (US); KOPECKY, David John (US); LAI, Su-Jen (TW); MA, Zhihua (CN); MCGEE, Lawrence R. (US); MEDINA, Julio C. (US); MIHALIC, Jeffrey T. (US); NISHIMURA, Nobuko (US); OLSON, Steven H. (US); PATTAROPONG, Vatee (US); SWAMINATH, Gayathri (US); WANG, Xiaodong (US); YANG, Kevin (US); YEH, Wen-Chen (CA); DEBENEDETTO, Mikkel V. (US); FARRELL, Robert P. (US); HEDLEY, Simon J. (GB); JUDD, Ted C. (US); KAYSER, Frank (DE).

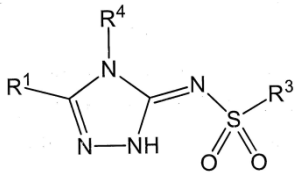
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOL CÓ HOẠT TÍNH CHỦ VẬN ĐỐI VỚI THỤ THỂ ANGIOTENSIN KIỂU-1 (APJ) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I và công thức II, muối dược dụng của chúng, các chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, là các chất chủ vận của thụ thể angiotensin kiểu-1 (APJ) và có ứng dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch và các tình trạng bệnh lý khác. Các hợp chất có công thức I và công thức II có các cấu trúc dưới đây:



I



II

trong đó định nghĩa của các biến được bộc lộ trong bản mô tả này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất có khả năng hoạt động như các chất chủ vận của thụ thể APJ, và các chế phẩm chứa các hợp chất mà là các chất chủ vận của thụ thể APJ. Các hợp chất và các chế phẩm này có thể được sử dụng để hoạt hóa thụ thể APJ và để điều trị các tình trạng bệnh lý khác nhau. Ví dụ về một lĩnh vực mà các hợp chất này có thể được sử dụng là việc điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch. Cụ thể, các hợp chất này có thể được dùng để cải thiện tính co bóp và phân suất tống máu ở đối tượng mắc chứng suy tim mãn tính và có thể được dùng để điều trị các bệnh nhân mắc chứng suy tim có phân suất tống máu giảm và các bệnh nhân mắc chứng suy tim có phân suất tống máu bảo toàn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Apelin là phối tử nội sinh đối với APJ (APLNR, thụ thể angiotensin kiểu-1). Thụ thể APJ là một thành viên của họ thụ thể ngẫu hợp protein G kiểu rhodopsin (GPCR). Hệ apelin/APJ đã được quan sát thấy ở nhiều loại mô như tim, thận, tụy, phổi và hệ thần kinh trung ương. Điều này gợi ý các vai trò khác nhau của hệ này đối với chức năng sinh lý và bệnh lý học của các động vật có vú.

Các peptit apelin được xử lý từ dạng sơ bộ tạm thời chứa 77 gốc thành các đoạn nhỏ hơn có hoạt tính sinh học, chủ yếu là dạng 36 gốc (Apelin 42-77 - còn được gọi là apelin-36) và polypeptit nhỏ hơn có 13 gốc (Apelin 65-77 - còn được gọi là apelin-13), xem tài liệu: Hosoya et al., J. Biol. Chem. 275:21061-21067, 2000. Các peptit apelin trước đây đã được xác định là các phối tử nội sinh cho thụ thể APJ mồ côi, là một trong số bảy thành viên của siêu họ thụ thể liên hợp protein G liên màng. Xem tài liệu: Tatemoto et al., Biochem. Biophysi. Res. Commun. 251:471-476, 1998. Đã có thông báo rằng một trong số các dạng đồng chức năng ngắn hơn có hoạt tính mạnh hơn đã xác định được, là apelin-13 đã được pyroglutamat hóa ([PE65]Apelin-13 (65-77), là dạng phổ biến và có hiệu lực nhất của apelin ở mô tim. Xem tài liệu: Maguire et al., Hypertension 54:598-604, 2009. Mô hình in vitro và mô hình tiền lâm sàng đã gợi ý rằng hệ apelin/APJ có vai trò ở tình trạng nội cân bằng tim mạch cũng như chuyển hóa. Xem tài liệu: Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010. Nồng độ apelin trong tuần hoàn là tạm thời và apelin-

13 có thời gian bán tồn ngắn trong huyết tương <5 phút dẫn đến tác dụng ngắn đối với tim mạch.

Trong điều kiện in vitro, apelin ngoại sinh làm tăng mức độ co bóp ở nồng độ thấp hơn nanomol ở dải tâm nhĩ và quả tim của con chuột, và tăng mức độ rút ngắn sợi cơ vân đến 140% ở các tế bào cơ tim phân lập. Xem tài liệu: Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010. Apelin còn có tác dụng lực co cơ hiệu nghiệm trong thử nghiệm ở tim phân lập ex vivo. Trong điều kiện in vivo, việc truyền apelin cấp tính khôi phục phân suất tống máu, tăng lưu lượng ra khỏi tim và làm giảm huyết áp tâm trương cuối tâm thất trái ở chuột to mắc chứng suy tim mãn tính. Xem tài liệu: Berry et al., Circulation 110:187-193, 2004. Apelin ngoại sinh làm gia tăng một cách hiệu nghiệm mức độ co bóp cơ tim mà không gây ra phì đại tâm thất trái đồng thời với hiện tượng giảm tải nạp trước và sau vào tâm thất. Xem tài liệu: Barnes et al., Heart 96:1011-1016, 2010.

Các nghiên cứu của Kawamata và các đồng tác giả và Hosoya và các đồng tác giả đã cho thấy rằng peptit apelin-13 ngắn hơn có ái lực in vitro cao hơn khoảng 3,5 lần đối với thụ thể APJ so với apelin-36. Xem các tài liệu: Kawamata et al., BBA 1538: 162-171, 2001, Hosoya et al., JBC 275: 21061-21067. Đã có thông báo rằng các chất tương tự apelin-13 có một thay thế bằng axit amin chính tắc hoặc không chính tắc. Các tác giả cũng đã thông báo về các thay thế kép và ba ở apelin 66-77 và apelin 63-77, nhưng không ở apelin-13. Các peptit đã được thông báo có ái lực và hiệu lực in vitro mạnh hơn aplein-13 được nhấn mạnh. Xem tài liệu của Nishizawa và các đồng tác giả trong: T. Shioiri (ed.), Peptide Science 2000: Proceedings of the 37th Japanese Peptide Symposium, pp. 151-154. Một vài nếu như không phải là tất cả các peptit đã được cải biến này được thông báo trong các nghiên cứu muộn hơn. Xem US 7,635,751.

Theo thử nghiệm 2003 (Medhurst et al., J. Neurochemistry 84:1162-1172, 2003) hoạt tính in vitro của apelin-36, apelin-17 và apelin-13 được so sánh. Đã kết luận rằng cả ba peptit có hiệu lực gần như tương đương. Việc amit hóa ở đầu tận cùng C dẫn đến hiện tượng giảm ái lực khoảng 14 lần. Nghiên cứu gần đây hơn (xem tài liệu: Hamada et al., J. Mol. Med. 22:547-552, 2008) đã thông báo về các chất tương tự mạch vòng của apelin-13. Khi được thử nghiệm về hoạt tính in vitro, cả ba chất tương tự này đều duy trì hoạt tính chức năng, mặc dù với mức độ hiệu nghiệm giảm so với apelin-13.

Peptit apelin đã rút ngắn gồm 12 axit amin có hoạt tính phối tử đối với APJ được thông báo trong một patent năm 2009 (US 7,635,751). Peptit có thể có một axit amin không chính tắc được thế. Theo một đơn khác, WO 2013/111110 A2 và US 8,673,848, các chất mạch vòng có tác dụng giống apelin cũng đã được thông báo.

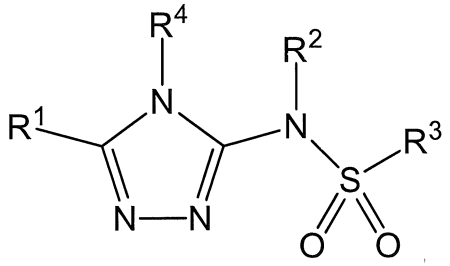
Một thử nghiệm khác đã thông báo việc tổng hợp các chất tương tự apelin-13 với việc thay thế axit amin bằng các axit amin không chuẩn ở đầu tận cùng C của phân tử, nhưng không gắn gốc glycol bằng cách hóa học ở đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C hoặc vị trí cụ thể khác. Tuy nhiên, việc sử dụng phần đệm PEG nội tại (PEG ngắn (n=4 hoặc 6), cũng đã được thông báo ở các chất tương tự peptit có hoạt tính thấp hơn có loại bỏ ở phần giữa của trình tự mà chứa ít gốc axit amin hơn apelin-13. Xem tài liệu: Murza et al. ChemMedChem 7:318-325, 2012. Ngoài ra, đơn PCT/US2013/075773 bộc lộ nhóm cải biến, bao gồm các thay thế axit amin không chuẩn và các thay đổi ở đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của phân tử apelin mà có thể tác động đến, trong số nhiều thứ, hiệu lực của phân tử. Hiệu lực gia tăng có thể là kết quả của thời gian bán tồn kéo dài hoặc mức độ thoái biến giảm so với apelin loại thường.

Cho dù đã đạt được nhiều tiến bộ liên quan đến peptit, vẫn cần có các chất chủ vận phân tử nhỏ của thụ thể APJ. Tuy nhiên, một vài tiến triển đã đạt được trong lĩnh vực này. Ví dụ, WO 2014/044738 bộc lộ các chất dẫn xuất amit của axit benzimiđazol-carboxylic khác nhau làm chất điều biến của thụ thể APJ.

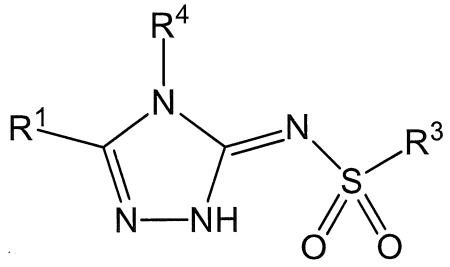
Vẫn có nhu cầu cần các chất chủ vận của thụ thể APJ mà có thể được dùng để điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch và các tình trạng bệnh lý khác. Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này bộc lộ các chất chủ vận của thụ thể APJ mà có thể là thích hợp để dùng làm tác nhân dùng để điều trị nhiều loại tình trạng khác nhau. Các hợp chất này có thể đặc biệt lợi ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch. Ví dụ, các hợp chất này có thể có lợi trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý như chứng suy tim tâm thu mãn tính và chứng suy tim tâm trương mãn tính.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



I



II

hoặc muối dược dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó:

R^1 là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit không được thế, hoặc là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm -C(=O)-(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là nhân có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S;

R^2 được chọn từ -H, hoặc C_1-C_4 alkyl hoặc là không có mặt trong các hợp chất có công thức II;

R^3 được chọn từ C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-(-$CR^{3f}R^{3g}$)-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1, 2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl, và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^Q;

R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl, và nhóm Q heteroxyclyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo R^Q;

R^4 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a}; và

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc --C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 còn có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I hoặc công thức II hoặc muối dược dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, ít nhất một trong số các điều kiện dưới đây được thỏa mãn nếu R^4 là nhân phneyl không được thế hoặc được thế và R^3 là nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q:

a) R^4 được thế bằng ít nhất một nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl);

b) Q không là oxađiazol;

c) R^{3b} không là –H;

d) R^{3c} không là –H;

e) R^1 không là nhóm 2-pyriđyl; hoặc

f) R^4 được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl).

Nhiều phương án khác của hợp chất có công thức I hoặc công thức II được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm mà chứa ít nhất một tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng và hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án.

Trong các ví dụ khác được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất mà hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch. Các ứng dụng này thường bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án. Theo các ví dụ này, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim. Theo các ví dụ này, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm trong khi theo các ví dụ khác đó là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn. Do đó, theo một số ví dụ, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim tâm thu mãn tính hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính. Theo các ví dụ khác, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính trong khi theo các ví dụ khác, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng tăng huyết áp.

Theo các ví dụ khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp cải thiện mức độ co bóp tim ở đối tượng. Các ứng dụng này thường bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để làm tăng phân suất tống máu ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch. Các ứng dụng

này thường bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án. Theo các ví dụ này, phân suất tống máu được tăng ở đối tượng sau khi dùng.

Theo các ví dụ khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý ở đối tượng khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ. Các ứng dụng này thường bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án. Theo các ví dụ này, tình trạng bệnh lý là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường trong khi theo các ví dụ khác, tình trạng bệnh lý là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra hoặc bệnh thận mạn tính.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án để dùng trong việc điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch. Theo các phương án này, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim. Theo các phương án này, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm trong khi theo các phương án khác đó là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn. Do đó, theo một số phương án, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim tâm thu mãn tính hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính. Theo các phương án khác, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính trong khi theo các phương án khác, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng tăng huyết áp.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án để cải thiện sự co bóp tim ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án để cải thiện phân suất tống máu ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án để điều trị tình trạng bệnh lý ở đối tượng khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ. Theo các phương án này, tình trạng bệnh lý là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường trong khi theo các phương án khác, tình trạng bệnh lý là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra.

Các mục đích, dấu hiệu và các ưu điểm khác theo sáng chế là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả dưới đây và các yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1A là đồ thị $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 371 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 371 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 1B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 371 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này thể hiện hợp chất theo Ví dụ 371 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 2A là đồ thị $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 109 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy

hợp chất theo Ví dụ 109 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 2B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 109 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 109 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 3A là đồ thị của $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 586 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 586 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 3B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 586 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 586 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 4A là đồ thị của $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 263 ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 263 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 4B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 263 ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 263 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 5A là đồ thị của $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 27 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho

thấy hợp chất theo Ví dụ 27 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 5B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 27 so với chất dẫn ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 27 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 6A là đồ thị của $dP/dt_{tối\ đa}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 99 ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 99 làm tăng mức co bóp tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 6B là đồ thị của $dP/dt_{tối\ thiểu}$ của tâm thất trái dưới dạng hàm số của nồng độ của hợp chất theo Ví dụ 99 ở tim của con chuột Sprague Dawley chưa quen thí nghiệm ex vivo thu được bằng cách sử dụng thiết bị Langendorff. Đồ thị này cho thấy hợp chất theo Ví dụ 99 làm tăng mức giãn tim độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông.

Hình 7 là đồ thị thể hiện nồng độ khác nhau của angiotensin (AngII) với nồng độ cố định của pyr apelin-13 được bổ sung vào APJ-AT1R của người (angiotensin Type 1) dòng tế bào CHO ổn định kép. Chức năng của sự tích tụ inositol phosphat (IP1) được đo theo năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (time-resolved fluorescence resonance energy - TR-FRET) lần lượt ở bước sóng 620nm và 665nm. Việc bổ sung pyr apelin-13 vào gây ra tác dụng tích cực đối với AT1R sau khi hoạt hóa bởi thụ thể APJ.

Hình 8 là đồ thị thể hiện nồng độ khác nhau của angiotensin (AngII) với nồng độ cố định của pyr apelin-13 được bổ sung vào thụ thể APJ của người được biểu hiện ở dòng tế bào CHO. Chức năng của sự tích tụ inositol phosphat (IP1) được đo theo năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET) lần lượt ở bước sóng 620nm và 665nm. Không quan sát được tác dụng tích cực sau khi điều trị bằng pyr apelin-13 khi chỉ riêng thụ thể APJ của người được biểu hiện.

Hình 9 là đồ thị thể hiện nồng độ khác nhau của angiotensin (AngII) với nồng độ cố định của pyr apelin-13 được bổ sung vào thụ thể AT1R của người được biểu thị theo dòng tế bào CHO. Chức năng của sự tích tụ inositol phosphat (IP1) được đo theo năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET) ở 620nm và 665nm lần lượt. Không quan sát được tác dụng tích cực khi chỉ riêng thụ thể AT1R của người được biểu hiện bởi pyr apelin-13 và không biểu hiện APJ.

Mô tả chi tiết sáng chế sáng chế

Trừ khi có quy định cụ thể khác, tất cả các con số biểu hiện lượng thành phần, các điều kiện phản ứng, vân vân được dùng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ cần được hiểu như được bổ nghĩa trong mọi trường hợp bởi thuật ngữ "khoảng". Do đó, trừ khi có quy định khác, các thông số bằng số nêu dưới đây trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đều là gần đúng mà có thể thay đổi tùy theo dao động chuẩn tìm thấy ở các phép đo thử nghiệm tương ứng.

Nếu bất kỳ biến số nào được dùng trong bản mô tả này xuất hiện nhiều hơn một lần trong một công thức hóa học, thì định nghĩa về nó ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa về nó ở mọi lần xuất hiện khác. Nếu cấu trúc hóa học và tên hóa học mâu thuẫn, thì cấu trúc hóa học có tính chất quyết định đối với việc xác định hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và/hoặc liên kết đôi, và do đó có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân liên kết đôi (tức là các chất đồng phân dị hình), các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang. Do đó, cấu trúc hóa học bất kỳ nằm trong phạm vi thể hiện của bản mô tả, hoàn toàn hoặc một phần, với cấu hình tương đối bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân lập thể có thể của các hợp chất được minh họa kể cả dạng tinh khiết về đồng phân lập thể (ví dụ, tinh khiết về mặt đồng phân dị hình, tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang) và hỗn hợp đồng phân đối ảnh và hỗn hợp đồng phân lập thể. Hỗn hợp đồng phân đối ảnh và hỗn hợp đồng phân lập thể có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân lập thể thành phần bằng cách áp dụng các kỹ thuật tách hoặc các kỹ thuật tổng hợp không đối xứng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon không đối xứng (các tâm quay quang) hoặc các liên kết đôi; các chất triệt quang, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân dị hình và từng chất đồng phân tất cả đều được dự định trong phạm vi của sáng chế. Hơn thế nữa, các chất đồng phân lập thể quay và hỗn hợp của chúng như các chất tạo ra từ việc quay hạn chế quanh hai nhân thơm hoặc dị thơm liên kết với nhau được dự tính trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, khi R^4 là nhóm phenyl và được thế bằng hai nhóm liên kết với nguyên tử C liền kề điểm gắn vào nguyên tử N của triazol, thì mức độ quay của phenyl có thể bị hạn chế. Trong một số trường hợp, ngưỡng quay này là đủ cao sao cho các chất đồng phân lập thể quay khác nhau có thể được tách và phân lập.

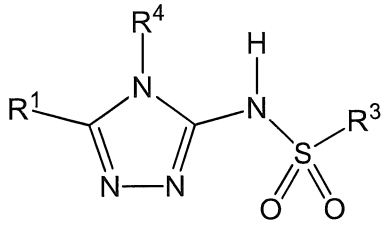
Trừ khi có quy định cụ thể khác, các thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" hoặc "tinh khiết về mặt đồng phân lập thể" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là một chất đồng phân lập thể của hợp chất mà hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Ví dụ, hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể có một tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh đối nghịch của hợp chất này. Hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể có hai tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa các chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất này. Hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể điển hình chứa nhiều hơn khoảng 80% trọng lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 20% trọng lượng các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này, tốt hơn nữa nhiều hơn khoảng 90% trọng lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 10% trọng lượng các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này, còn tốt hơn nữa nhiều hơn khoảng 95% trọng lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 5% trọng lượng các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này, và tốt nhất là nhiều hơn khoảng 97% trọng lượng một chất đồng phân lập thể của hợp chất này và ít hơn khoảng 3% trọng lượng các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này. Nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc một phần cấu trúc không được biểu thị, ví dụ, bằng đường nét đậm hoặc đường nét đứt, thì cấu trúc hoặc phần cấu trúc được hiểu là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của nó. Một liên kết được vẽ bằng đường lượn sóng biểu thị rằng cả hai chất đồng phân lập thể đều được bao trùm.

Các hợp chất khác nhau theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng các hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân đối ảnh, các hỗn

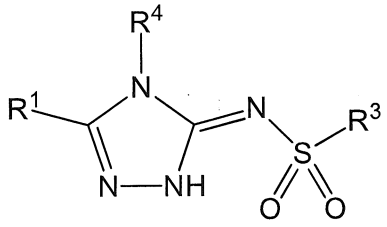
hợp gồm các chất đồng phân không đối quang hoặc các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc tinh khiết quang. Sáng chế bao hàm việc sử dụng các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của các hợp chất này, cũng như việc sử dụng các hỗn hợp gồm các dạng này. Ví dụ, hỗn hợp chứa các lượng bằng nhau hoặc các lượng không bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất cụ thể theo sáng chế có thể được dùng trong các phương pháp và các chế phẩm theo sáng chế. Các chất đồng phân này có thể được tổng hợp hoặc được phân giải không đối xứng bằng cách áp dụng các kỹ thuật chuẩn như các cột không đối xứng hoặc các tác nhân phân giải không đối xứng. Ví dụ, xem các tài liệu: Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); và Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng hỗ biến. Vì một công thức hóa học chỉ có thể được dùng để biểu thị một dạng hỗ biến, cần phải hiểu rằng để cho tiện, việc viện dẫn đến hợp chất có công thức cấu trúc nhất định bao gồm các chất hỗ biến có cấu trúc được thể hiện bằng công thức cấu trúc đó.

Như nêu trên, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng hỗ biến. Điều này là đặc biệt đúng ở các hợp chất có công thức I khi R^2 là H. Các dạng này được minh họa dưới đây ở dạng chất hỗ biến A và chất hỗ biến B:



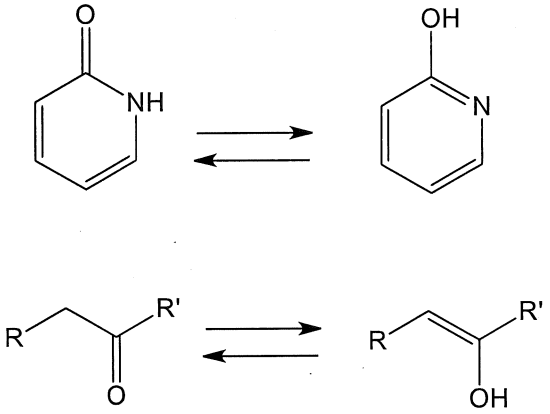
Chất hỗ biến A



Chất hỗ biến B

Các hợp chất theo sáng chế được thể hiện về mặt cấu trúc và được gọi là các hợp chất ở dạng "chất hỗ biến A". Tuy nhiên, đặc biệt dự tính và biết rằng các hợp chất tồn tại ở dạng "chất hỗ biến B" và do đó các hợp chất ở dạng "chất hỗ biến B" rõ ràng được xem là một phần của sáng chế. Vì lý do này, các điểm yêu cầu bảo hộ đề cập đến các hợp chất

có công thức I và công thức II. Tùy theo hợp chất, một số hợp chất có thể chủ yếu tồn tại ở một dạng nhiều hơn dạng còn lại. Ngoài ra, tùy theo hợp chất và năng lượng cần để chuyển hóa một chất hỗ biến thành chất hỗ biến khác, một số hợp chất có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong khi các chất khác có thể được phân tách ở một dạng hỗ biến hoặc dạng còn lại. Các ví dụ về các chất hỗ biến khác liên quan đến các hợp chất theo sáng chế là các chất có nhóm pyriđon (pyriđinyl) mà hyđroxypyriđin là một chất hỗ biến của nó và các hợp chất có nhóm keton với chất hỗ biến enol. Các ví dụ về các chất này được thể hiện dưới đây.



Các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất có công thức I và tất cả các dạng dược dụng của nó. Các dạng dược dụng của các hợp chất được trích dẫn trong bản mô tả này bao gồm các muối, các solvat, các dạng tinh thể (kể cả các chất đa hình và các hợp chất thể bao), các chelat, các phức không cộng hóa trị, các tiền dược chất dược dụng, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế đều ở dạng các muối dược dụng. Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này bao hàm không chỉ bản thân hợp chất này, mà cả muối dược dụng của nó, solvat của nó, chelat của nó, phức không cộng hóa trị của nó, tiền dược chất của chúng, và các hỗn hợp gồm thành phần bất kỳ nêu trên. Theo một số phương án, thuật ngữ "hợp chất" bao hàm bản thân hợp chất này, muối dược dụng của nó, các chất hỗ biến của hợp chất này, các muối dược dụng của các chất hỗ biến, và các tiền dược chất este như các (C_1-C_4)alkyl este. Theo các phương án khác, thuật ngữ "hợp chất" bao hàm bản thân hợp chất này, muối dược dụng của nó, các chất hỗ biến của hợp chất này, các muối dược dụng của các chất hỗ biến.

Thuật ngữ "solvat" được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất tạo ra được nhờ tương tác của dung môi và hợp chất. Các solvat thích hợp là các solvat dược dụng, như các hyđrat, kể cả các monohyđrat và các bán hyđrat.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể chứa các tỷ phần không tự nhiên của các đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu thành các hợp chất này. Ví dụ, các hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị phóng xạ, ví dụ triti (^{3}H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ là hữu ích làm tác nhân điều trị bệnh hoặc tác nhân phòng bệnh, các chất phản ứng dùng trong nghiên cứu, ví dụ, các chất phản ứng dùng trong thử nghiệm, và các tác nhân chẩn đoán, ví dụ, các tác nhân hiện hình *in vivo*. Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, dù là đồng vị phóng xạ hay không, đều được dự tính trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, nếu một biến số được cho là hoặc được thể hiện là H, thì có nghĩa là biến đó còn có thể là đơteri (D) hoặc triti (T).

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon hóa trị một mạch nhánh hoặc mạch thẳng no thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử cacbon của alkan gốc. Các nhóm alkyl thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, các propyl như propan-1-yl và propan-2-yl, các butyl như butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, tert-butyl, và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl chứa 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, các nhóm alkyl chứa 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong khi theo các phương án khác, các nhóm alkyl chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkyl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkyl mạch nhánh chứa ít nhất 3 nguyên tử cacbon và thường chứa 3 đến 7, hoặc theo một số phương án, 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được gọi là nhóm (C_1-C_6)alkyl và nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon có thể được gọi là (C_1-C_4)alkyl. Tên danh pháp còn có thể được sử dụng cho các nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon khác nhau. Thuật ngữ "alkyl" còn có thể được sử dụng khi nhóm alkyl là phần tử thế mà được thế tiếp, trong trường hợp đó liên kết giữa nguyên tử hyđro thứ hai và nguyên tử C của phần tử thế alkyl được thế bằng liên kết với nguyên tử khác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, hoặc nguyên tử O, N, hoặc S. Ví dụ, nhóm –O-(C_1-C_6 alkyl)-OH sẽ được nhận diện là nhóm trong đó nguyên tử -O được liên kết với nhóm C_1-C_6 alkyl và một trong số các nguyên tử H liên kết với nguyên

tử C của nhóm alkyl C_1-C_6 được thế bằng liên kết với nguyên tử O của nhóm -OH. Ví dụ khác, nhóm –O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl) sẽ được nhận diện là nhóm trong đó nguyên tử -O được liên kết với nhóm C_1-C_6 alkyl thứ nhất và một trong số các nguyên tử H liên kết với nguyên tử C của nhóm C_1-C_6 alkyl thứ nhất này được thế bằng liên kết với nguyên tử O thứ hai mà được liên kết với nhóm C_1-C_6 alkyl thứ hai.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không no có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử cacbon của alken gốc. Nhóm này có thể ở dạng Z hoặc dạng E (*cis* hoặc *trans*) so với (các) liên kết đôi. Các nhóm alkenyl thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl; các propenyl như prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (alyl), và prop-2-en-2-yl; các butenyl như but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-đien-1-yl, và buta-1,3-đien-2-yl; và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon và theo các phương án khác, có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được gọi là nhóm (C_2-C_6)alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" được dùng để chỉ hyđrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không no có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử cacbon alkyn gốc. Các nhóm alkynyl thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl; propynyl; butynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định, nhóm alkynyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon và theo các phương án khác, có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. nhóm alkynyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được gọi là nhóm –(C_2-C_6)alkynyl.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng để chỉ gốc –OR trong đó R thể hiện nhóm alkyl như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclohexyloxy, và các nhóm tương tự. Các nhóm alkoxy điển hình chứa 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ở nhóm R. Các nhóm alkoxy mà chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được gọi là nhóm –O-(C_1-C_6) alkyl hoặc là nhóm –O-(C_1-C_6 alkyl). Theo một số phương án, nhóm alkoxy có thể chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon và có thể được gọi là nhóm –O-(C_1-C_4) alkyl hoặc là nhóm –O-(C_1-C_4 alkyl).

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon thơm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử cacbon của hệ nhân thơm gốc. Aryl bao hàm các nhân vòng cacbon thơm một vòng, ví dụ, benzen. Aryl còn bao hàm cả các hệ nhân thơm vòng cacbon hai vòng trong đó từng nhân là thơm, ví dụ, naphtalen. Do đó, các nhóm aryl có thể bao gồm các hệ nhân đã được ngưng tụ trong đó mỗi nhân là nhân thơm vòng cacbon. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl chứa 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm này có thể được gọi là nhóm C_6-C_{10} aryl. Tuy nhiên, aryl không bao gồm hoặc chồng lấn theo cách bất kỳ với heteroaryl như được định nghĩa riêng dưới đây. Do vậy, nếu một hoặc nhiều nhân vòng cacbon thơm được ngưng tụ với nhân thơm mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, thì hệ nhân tạo ra là nhóm heteroaryl, không là nhóm aryl, như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "carbonyl" được dùng để chỉ gốc –C(O) hoặc nhóm –C(=O).

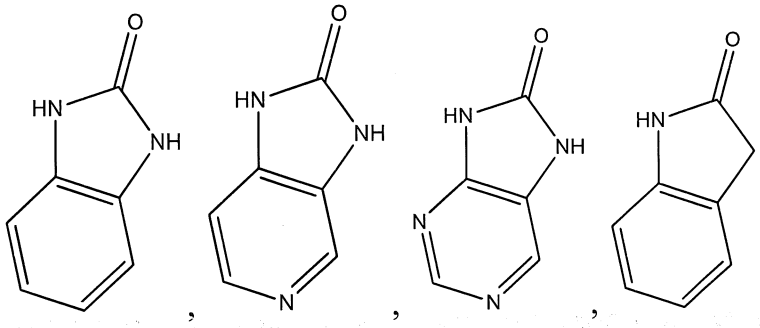
Thuật ngữ "carboxy" được dùng để chỉ gốc –C(O)OH.

Thuật ngữ "xyano" được dùng để chỉ gốc –CN.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl vòng bão hòa thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử cacbon của xycloalkan gốc. Các nhóm xycloalkyl thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm thu được từ xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl có thể được mô tả bằng số lượng nguyên tử cacbon trong nhân. Ví dụ, nhóm xycloalkyl có 3 đến 7 thành phần trên nhân có thể được gọi là (C_3-C_7)xycloalkyl và nhóm xycloalkyl có 4 đến 7 thành phần trên nhân có thể được gọi là (C_4-C_7)xycloalkyl. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl có thể là nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_7)xycloalkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hoặc (C_4-C_7)xycloalkyl và chúng có thể được gọi là nhóm C_3-C_{10} xycloalkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_4-C_7 xycloalkyl bằng cách sử dụng ngôn ngữ khác.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" được dùng để chỉ nhóm mạch vòng mà bao gồm ít nhất một nhân mạch vòng, nhưng không thơm, no hoặc không no. Các nhóm heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử khác loại làm thành phần của nhân. Các nguyên tử khác loại thường bao gồm, O, S và N và được chọn độc lập. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm các hệ nhân một vòng và các hệ nhân hai vòng. Các nhóm heteroxyclyl hai vòng chứa ít nhất

một nhân không thơm với ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại mà có thể được ngưng tụ với nhân xycloalkyl hoặc có thể được ngưng tụ với nhân thơm trong đó nhân thơm có thể là vòng cacbon hoặc có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Điểm gắn của nhóm heteroxyclyl hai vòng có thể ở nhân mạch vòng không thơm mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc ở nhân khác của nhóm heteroxyclyl. Ví dụ, nhóm heteroxyclyl thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hyđro từ một trong số các hợp chất dị vòng gồm 9 thành phần được thể hiện dưới đây có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở nhân có 5 thành phần hoặc ở nhân có 6 thành phần.



Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl bao gồm 5 đến 10 thành phần trên nhân, trong số đó 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần hoặc 1, 2, hoặc 3 thành phần là các nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S, hoặc N. Theo các phương án khác, nhóm heteroxyclyl bao gồm 3 đến 7 thành phần trên nhân, trong số đó 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S, hoặc N. Ở các nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần này, chỉ 1 trong số các nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại khi nhân này chỉ bao gồm 3 thành phần và bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khi nhân bao gồm 4 thành phần. Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl bao gồm 3 hoặc 4 thành phần trên nhân, trong số đó 1 thành phần là nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N. Theo các phương án khác, nhóm heteroxyclyl bao gồm 5 đến 7 thành phần trên nhân, trong đó 1, 2, hoặc 3 thành phần là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, S, hoặc N. Các nhóm heteroxyclyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm thu được từ epoxit, aziriđin, azetiđin, imiđazoliđin, morpholin, piperazin, piperiđin, hexahyđropyrimiđin, 1,4,5,6-tetrahyđropyrimiđin, pyrazoliđin, pyroliđin, quinucliđin, tetrahyđrofuran, tetrahyđropyran, benzimiđazolon, pyriđinon, và các nhóm tương tự. Heteroxyclyl được thế còn bao gồm các hệ nhân được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế oxo (=O) hoặc oxit ($-O^-$), như piperiđinyl N-oxit, morpholinyl-N-oxit, 1-oxo-1-

thiomorpholinyl, pyriđinonyl, benzimiđazolonyl, chỉ benzo[d]oxazol-2(3H)-, chỉ 3,4-đihyđroisoquinolin-1(2H)-, chỉ inđolin-, chỉ 1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-2(3H)-, chỉ 7H-purin-8(9H)-, chỉ imiđazoliđin-2-, chỉ 1H-imiđazol-2(3H)-, 1,1-đioxo-1-thiomorpholinyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "bệnh" được dùng để chỉ bệnh lý, rối loạn bệnh lý, tình trạng bệnh lý, triệu chứng bệnh lý, hoặc chỉ định bệnh lý bất kỳ.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được dùng để chỉ nhóm flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một hyđro được thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ "haloalkyl" bao gồm monohaloalkyl (alkyl được thế bằng một nguyên tử halogen) và polyhaloalkyl (alkyl được thế bằng hai hoặc nhiều nguyên tử halogen). Các nhóm "haloalkyl" đại diện bao gồm điflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 2,2,2-tricloroetyl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "perhaloalkyl" có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl, trong đó mỗi nguyên tử hyđro được thế bằng nguyên tử halogen. Ví dụ, thuật ngữ "perhaloalkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometyl, pentacloroetyl, 1,1,1-triflo-2-bromo-2-cloroetyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ nhóm thơm khác loại hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hyđro ra khỏi một nguyên tử của hệ nhân thơm khác loại gốc. Các nhóm heteroaryl thường bao gồm 5 đến 14 thành phần, nhưng thông thường hơn bao gồm các nhân một vòng, hai vòng, và ba vòng thơm có 5 đến 10 thành phần chứa một hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4, hoặc theo các phương án nhất định, 1, 2, hoặc 3, nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N, và các nguyên tử còn lại trên nhân là cacbon. Ở các nhóm heteroaryl một vòng, nhân đơn là thơm và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl một vòng có thể bao gồm 5 hoặc 6 thành phần trên nhân và có thể bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, hoặc 1 nguyên tử khác loại, trong đó (các) nguyên tử khác loại được chọn một cách độc lập từ O, S, hoặc N. Ở các nhân thơm hai vòng, cả hai nhân là thơm. Ở các nhóm heteroaryl hai vòng, ít nhất một trong số các nhân phải chứa nguyên tử khác loại, nhưng không cần thiết là cả hai nhân đều chứa nguyên tử khác loại mặc dù việc đó được cho phép. Ví dụ, thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm nhân thơm khác loại có 5 đến 7 thành phần ngưng tụ với nhân thơm vòng cacbon hoặc ngưng tụ với nhân thơm khác loại khác. Ở các nhân thơm ba

vòng, cả ba nhân đều là thơm và ít nhất một trong số các nhân chứa ít nhất một nguyên tử khác loại. Đối với các hệ nhân heteroaryl ngưng tụ hai vòng và ba vòng khi chỉ một trong số các nhân chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, thì điểm gắn có thể là ở nhân chứa ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc ở nhân vòng cacbon. Khi tổng số các nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl này vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại không liền kề nhau. Theo các phương án nhất định, tổng số nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl này là không nhiều hơn 2. Theo các phương án nhất định, tổng số các nguyên tử S và O ở dị vòng thơm là không nhiều hơn 1. Heteroaryl không bao gồm hoặc chồng lấn với aryl như được xác định trên đây. Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm thu được từ acriđin, carbazol, xinolin, furan, imiđazol, inđazol, inđol, inđolizin, isobenzofuran, isochromen, isoinđol, isoquinolin, isothiazol, 2H-benzo[d][1,2,3]-triazol, isoxazol, naphtyriđin, oxađiazol, oxazol, perimiđin, phenanthriđin, phenanthrolin, phenazin, phtalazin, pteriđin, purin, pyrazin, pyrazol, pyriđazin, pyriđin, pyrimiđin, pyrol, pyrolizin, quinazolin, quinolin, quinolizin, quinoxalin, tetrazol, thiađiazol, thiazol, thiophen, triazol, và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl này có thể là heteroaryl có 5 thành phần đến 20 thành phần, ví dụ, heteroaryl có 5 đến 14 thành phần hoặc heteroaryl có 5 đến 10 thành phần. Theo các phương án nhất định, các nhóm heteroaryl có thể là loại thu được từ thiophen, pyrol, benzothiophen, 2H-benzo[d]-[1,2,3]triazol benzofuran, inđol, pyriđin, quinolin, imiđazol, benzimiđazol, oxazol, tetrazol, và pyrazin.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là thường được công nhận để dùng cho động vật, và cụ thể hơn ở người.

Thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng để chỉ muối của hợp chất mà là dược dụng và có dược tính mong muốn của hợp chất gốc. Các muối này bao gồm: (1) các muối cộng axit, tạo ra được với các axit vô cơ như axit clohyđric, axit bromhyđric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự; hoặc tạo ra được với các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit sucxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hyđroxybenzoyl) benzoic, axit xinamic, axit manđelic, axit metansulfonic, và axit tương tự; hoặc (2) các muối tạo ra được khi proton của axit có mặt trong hợp chất gốc được thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm,

ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc phối trí với bazơ hữu cơ như etanolamin, đietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin, đixyclohexylamin, và các muối tương tự.

Các thuật ngữ "tá dược dược dụng", "chất mang dược dụng", hoặc "chất phụ trợ dược dụng" được dùng để lần lượt chỉ tá dược, chất mang hoặc tá dược mà ít nhất một hợp chất theo sáng chế được dùng cùng. Thuật ngữ "chất dẫn dược dụng" được dùng để chỉ chất bất kỳ trong số chất pha loãng, chất phụ trợ, tá dược hoặc chất mang mà ít nhất một hợp chất theo sáng chế được dùng cùng.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ chất đồng phân mà khác nhau về sự bố trí của các nguyên tử cấu thành trong không gian. Các chất đồng phân lập thể mà là ảnh qua gương của nhau và quay quang được gọi là "các chất đồng phân đối ảnh", và các chất đồng phân lập thể mà không là ảnh qua gương của nhau và quay quang được gọi là "các chất đồng phân không đối quang".

Thuật ngữ "đối tượng" bao gồm các động vật có vú và người. Các thuật ngữ "người" và "đối tượng" được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng để chỉ lượng hợp chất mà, khi được cho đối tượng dùng để điều trị bệnh, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, là đủ để tác động đến việc điều trị đối với bệnh, rối loạn, hoặc triệu chứng đó. "Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" có thể thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh, rối loạn, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn, mức độ nghiêm trọng của bệnh, rối loạn, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn, lứa tuổi của đối tượng cần được điều trị, và/hoặc trọng lượng của đối tượng cần được điều trị. Lượng thích hợp trong trường hợp nhất định bất kỳ có thể là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc có khả năng xác định bằng cách thử nghiệm thông thường.

Các thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được dùng để chỉ việc gây dừng hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, làm giảm nguy cơ mắc bệnh, rối loạn, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, làm giảm sự phát triển của bệnh, rối loạn hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn. Các thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc

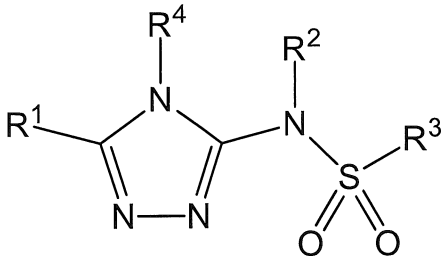
"điều trị" còn được dùng để chỉ việc ức chế bệnh hoặc rối loạn, về mặt thể chất, (ví dụ, làm ổn định một triệu chứng có thể nhận thấy rõ), về mặt sinh lý học, (ví dụ, làm ổn định một thông số vật lý), hoặc cả hai, hoặc việc ức chế ít nhất một thông số vật lý mà có thể không thấy rõ đối với đối tượng. Ngoài ra, các thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "điều trị" được dùng để chỉ trì hoãn sự bắt đầu bệnh hoặc rối loạn này hoặc ít nhất một số triệu chứng của chúng ở đối tượng mà có thể bị phơi nhiễm hoặc bị khiến dễ mắc bệnh hoặc rối loạn mặc dù đối tượng đó chưa mắc hoặc biểu hiện các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn.

Dưới đây sẽ bộc lộ chi tiết về các phương án của sáng chế. Trong khi một số phương án nhất định theo sáng chế sẽ được mô tả, cần phải hiểu rằng không nhằm giới hạn các phương án theo sáng chế ở các phương án được bộc lộ này. Trái lại, việc đề cập đến các phương án theo sáng chế nhằm bao trùm các phương án thay thế, các cải biến, và các phương án tương đương như có thể được bao trùm trong ý tưởng và phạm vi của các phương án theo sáng chế như được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

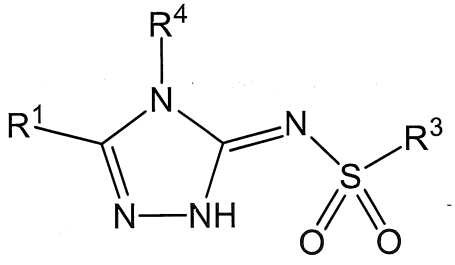
Các phương án thực hiện sáng chế

Các phương án liệt kê dưới đây được thể hiện ở dạng được đánh số cho tiện và dễ và rõ ràng khi viện dẫn ngược đến nhiều phương án.

1. Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



I



II

hoặc muối dược dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó:

R^1 là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit không được thế, hoặc là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm -C(=O)-(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là nhân có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S;

R^2 được chọn từ -H, hoặc C_1-C_4 alkyl hoặc là không có mặt ở các hợp chất có công thức II;

R^3 được chọn từ C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-(CR^{3b}-R^{3c})-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-(CR^{3f}-R^{3g})-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1, 2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl, và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^Q;

R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl, và nhóm Q heteroxyclyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo R^Q;

R^4 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng

có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a};

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc --C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 còn có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo; và

hơn nữa trong đó:

nếu R^4 là nhân phneyl không được thế hoặc được thế và R^3 là nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, thì ít nhất một trong số các điều kiện sau được đáp ứng:

a) R^4 được thế bằng ít nhất một nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl);

b) Q không là oxađiazol;

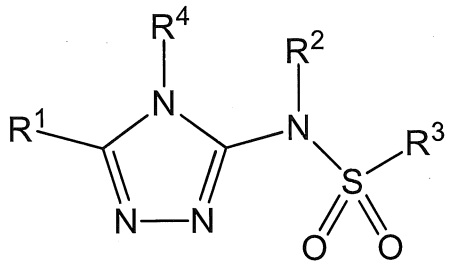
c) R^{3b} không là –H;

d) R^{3c} không là –H;

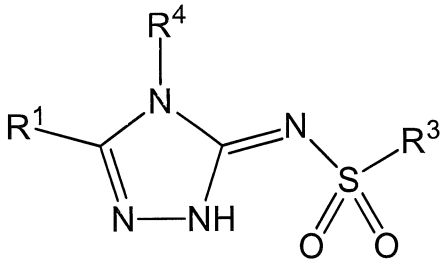
e) R^1 không là nhóm 2-pyriđyl; hoặc

f) R^4 được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl).

1. Theo phương án thay thế thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



I



II

hoặc muối dược dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó:

R^1 là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit không được thế, hoặc là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_1-C_6 alkyl -OH, -C_1-C_6 haloalkyl-OH, -C_1-C_6 perhaloalkyl-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), nhóm C_3-C_6 xycloalkyl hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm -C(=O)-(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là nhân có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S;

R^2 được chọn từ -H, hoặc C_1-C_4 alkyl hoặc là không có mặt trong các hợp chất có công thức II;

R^3 được chọn từ C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-(CR^{3b}-R^{3c})-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-(CR^{3f}-R^{3g})-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1,

2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$, nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc nhóm R^{3f} hoặc R^{3g} heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành

phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl, và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^Q;

R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl với 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, và Q khi là nhóm heteroxyclyl và Q khi là nhóm xycloalkyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo R^Q, và R^Q khi là nhóm xycloalkyl và R^Q khi là nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^4 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a};

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc --C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 còn có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo; và

hơn nữa, trong đó:

nếu R^4 là nhân phenyl không được thế hoặc được thế và R^3 là nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, thì ít nhất một trong số các điều kiện sau được đáp ứng:

a) R^4 được thế bằng ít nhất một nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl);

b) Q không là oxađiazol;

c) R^{3b} không là –H;

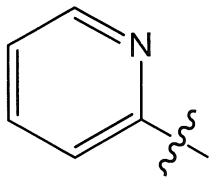
d) R^{3c} không là –H;

e) R^1 không là nhóm 2-pyriđyl; hoặc

f) R^4 được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl).

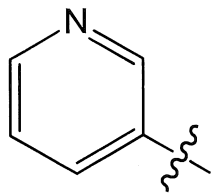
2. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 là pyriđyl không được thế hoặc là pyriđyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1a}.

3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 là pyriđyl có công thức



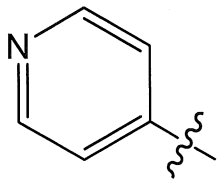
trong đó pyriđyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1a}, và ký hiệu ∿∿∿, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

4. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 là pyriđyl có công thức



trong đó pyriđyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1a}, và ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

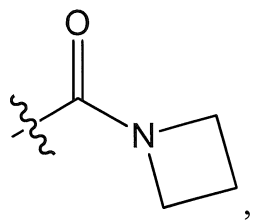
5. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 là pyriđyl có công thức



trong đó pyriđyl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{1a}, và ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

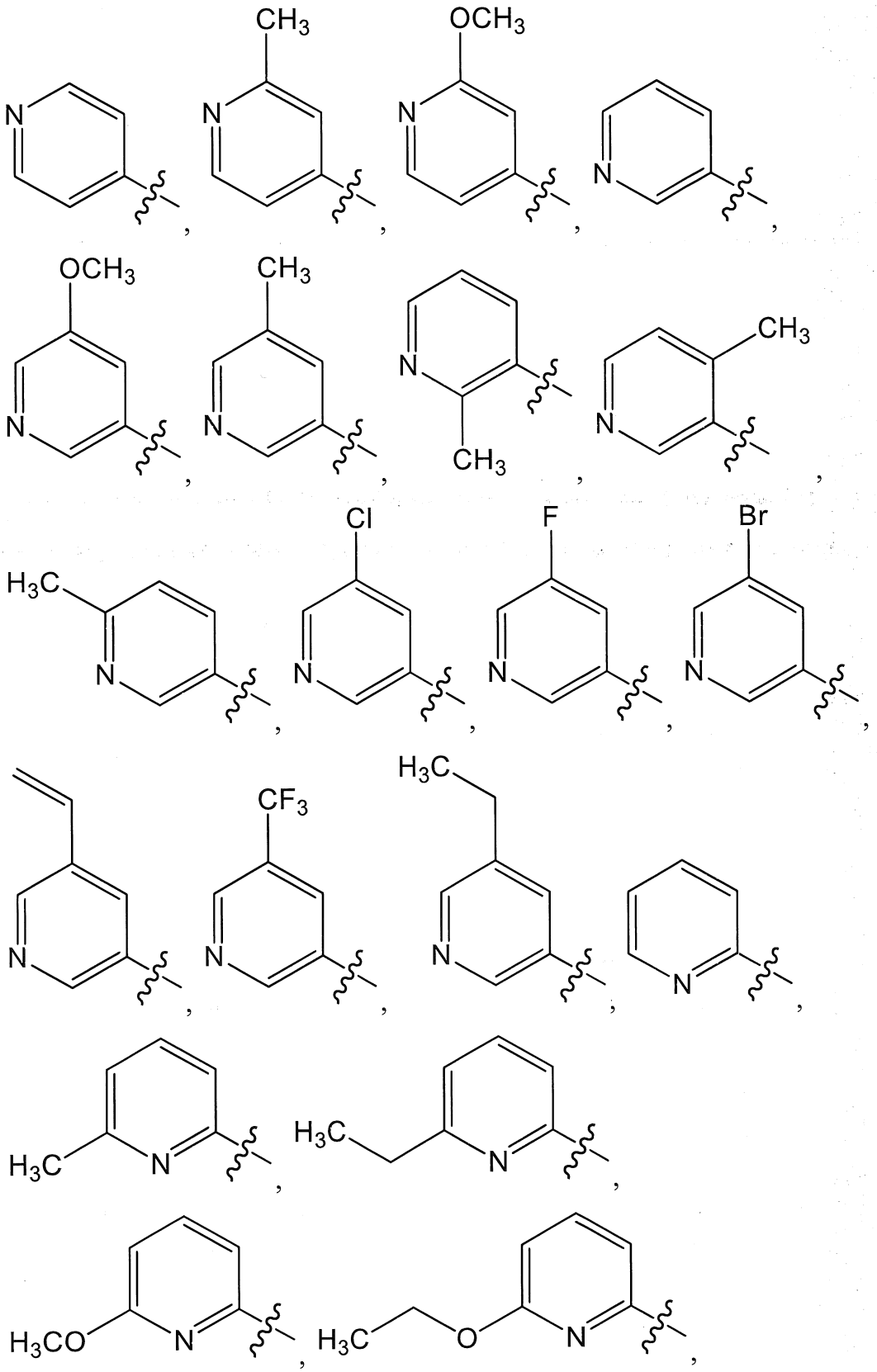
6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 là pyriđyl không được thế.

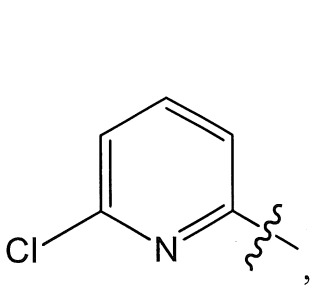
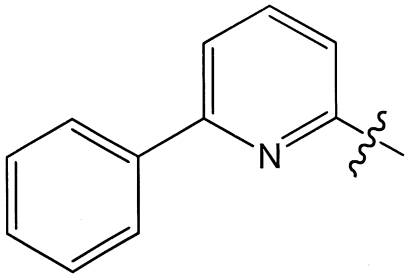
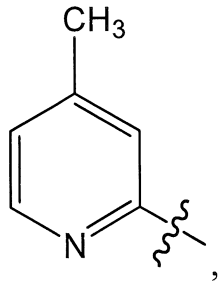
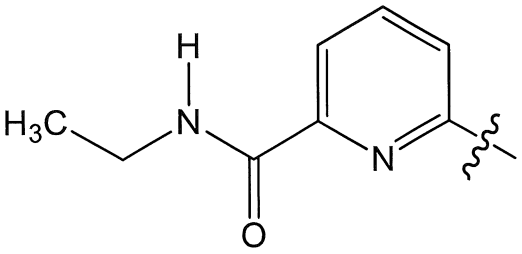
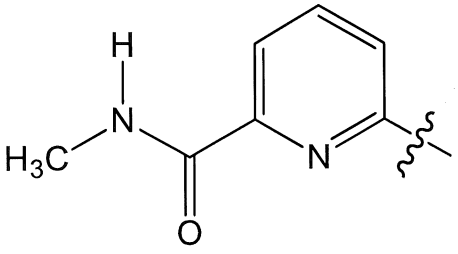
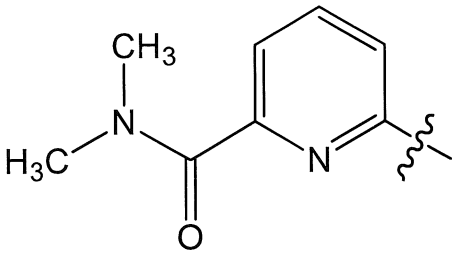
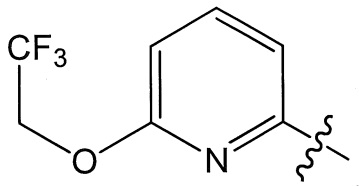
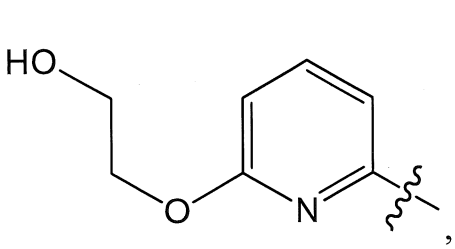
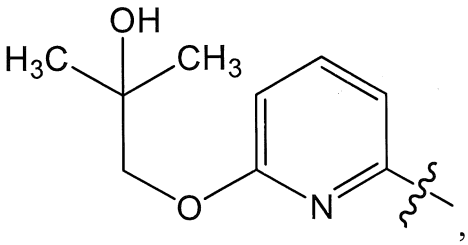
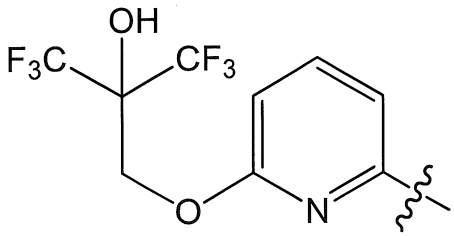
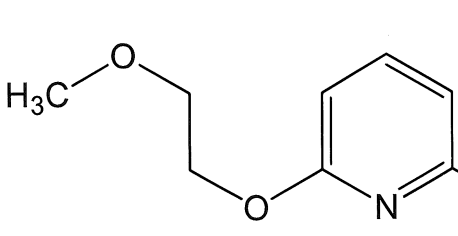
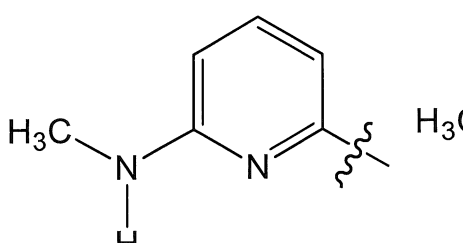
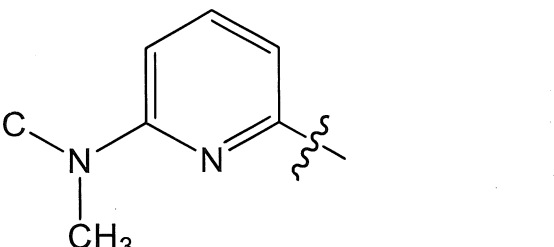
7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ $–CH_3$, $-CH_2CH_3$-, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$-, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2C(CF_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, phenyl, hoặc nhóm có công thức



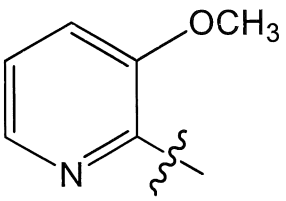
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

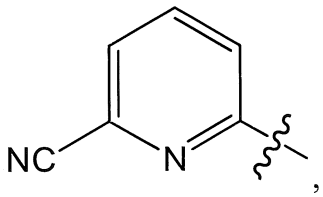
8. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ

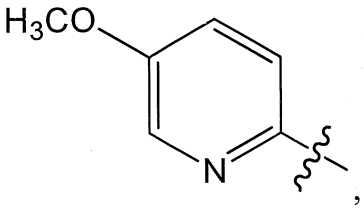


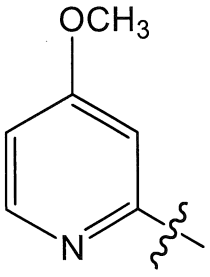














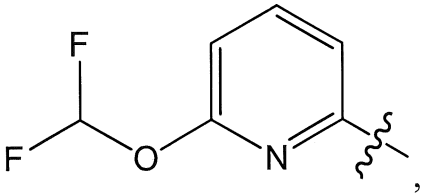


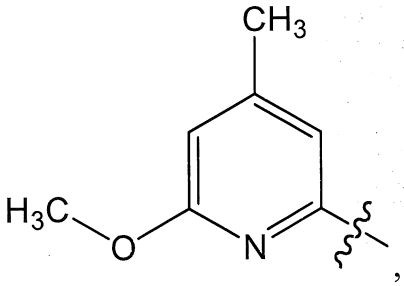


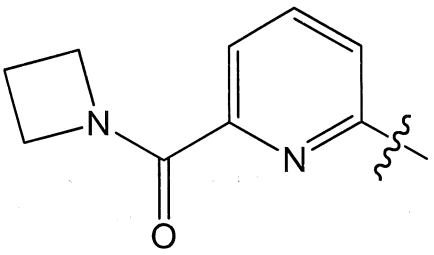
,


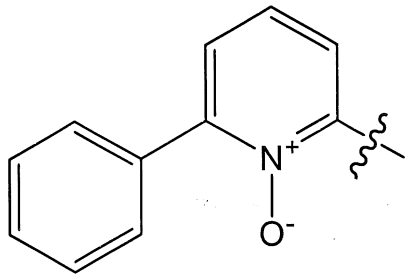
,


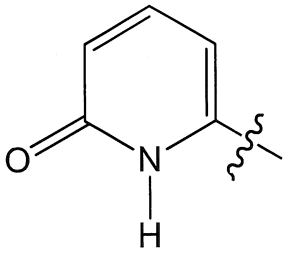
,


,


,


,


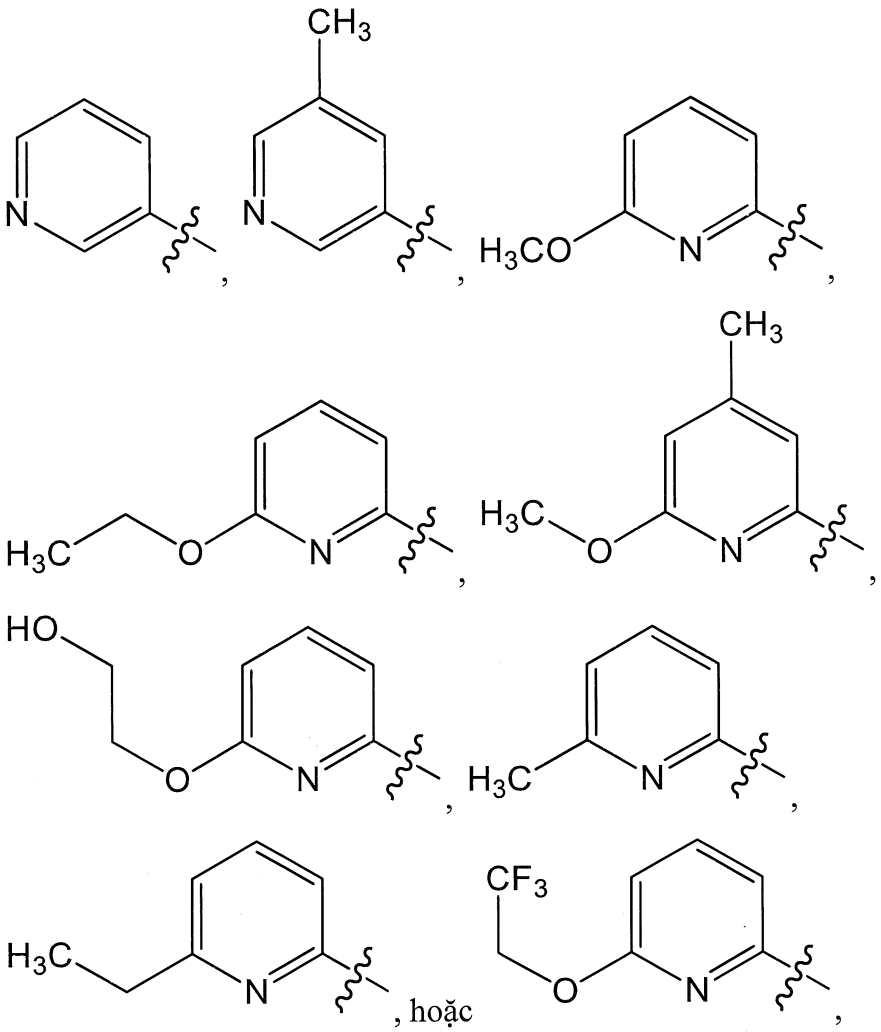
,


, hoặc


,

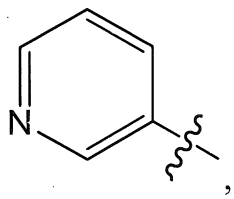
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

9. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



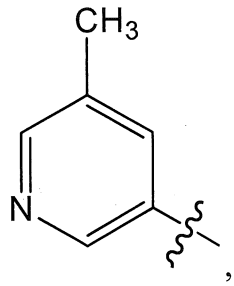
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

10. Hợp chất theo phương án 9 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



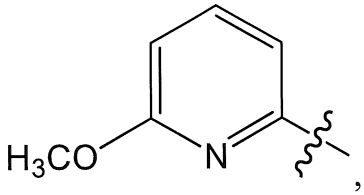
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

11. Hợp chất theo phương án 9 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



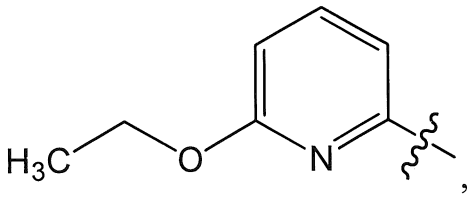
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

12. Hợp chất theo phương án 9 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



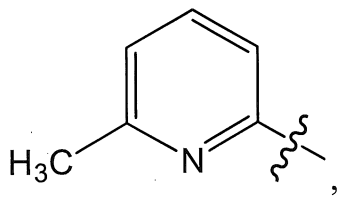
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

13. Hợp chất theo phương án 9 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

14. Hợp chất theo phương án 9 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^1 được chọn từ



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

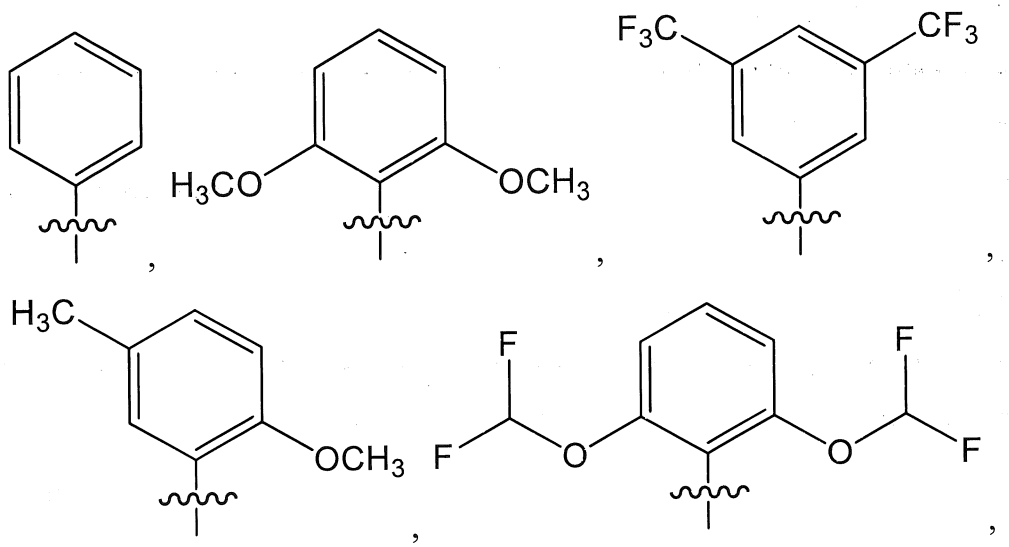
15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 14 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^2 được chọn từ -H hoặc $–CH_3$.

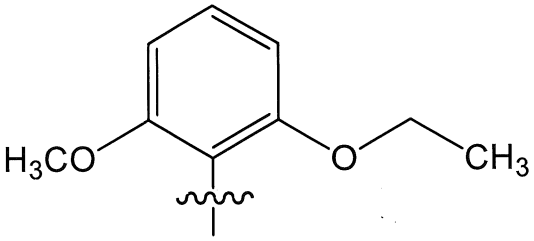
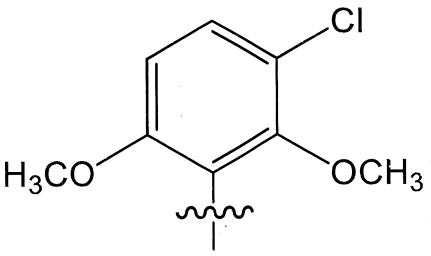
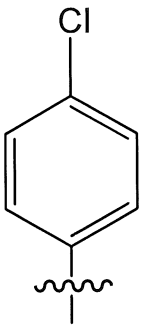
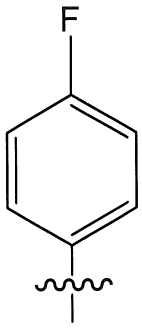
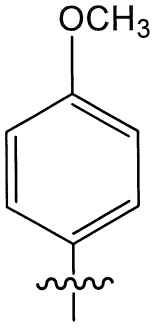
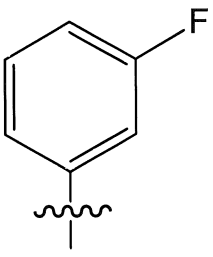
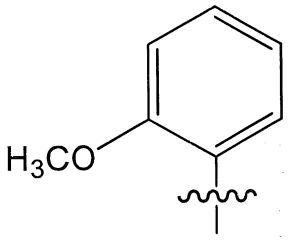
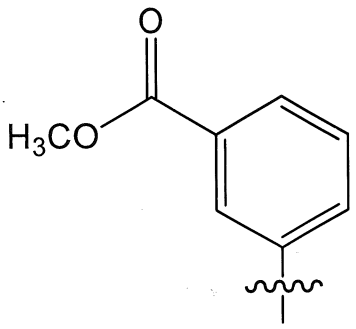
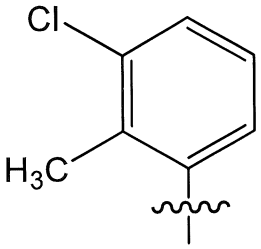
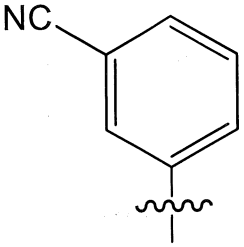
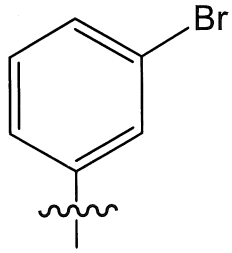
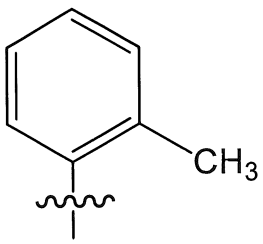
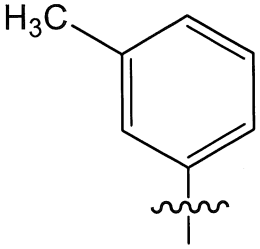
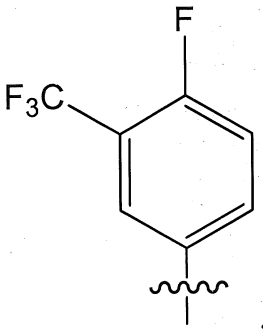
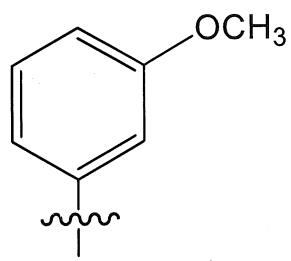
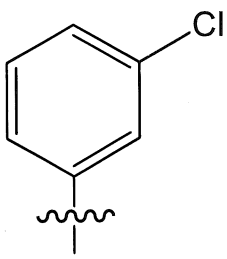
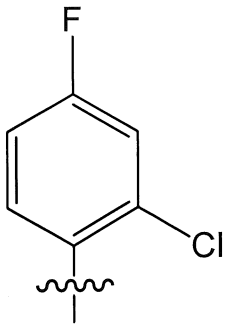
16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^2 là -H.

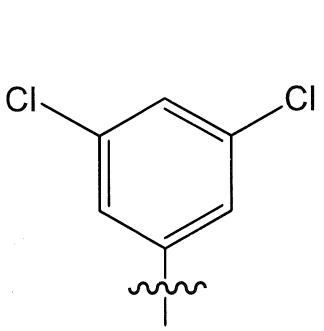
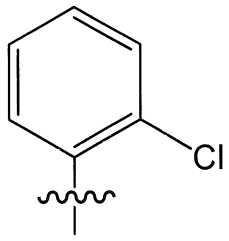
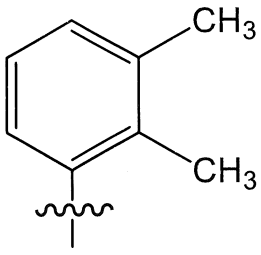
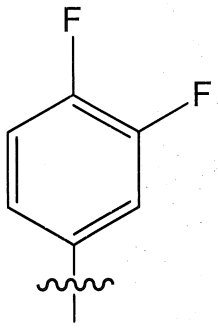
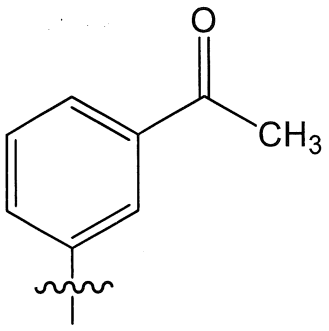
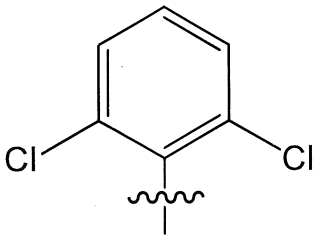
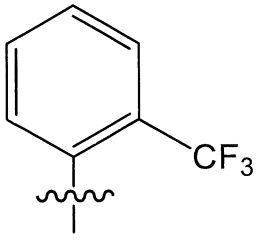
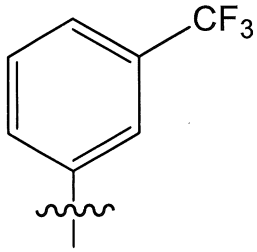
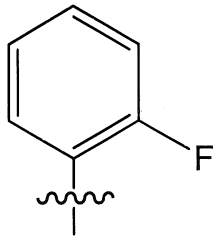
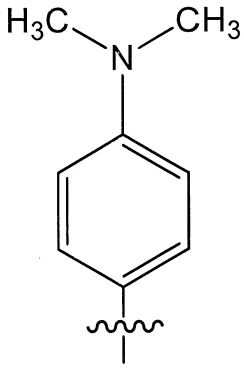
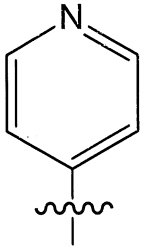
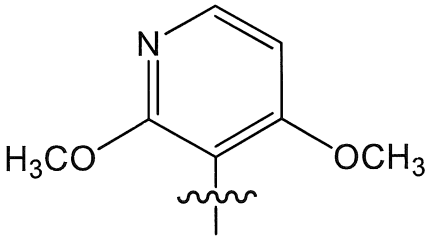
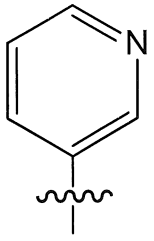
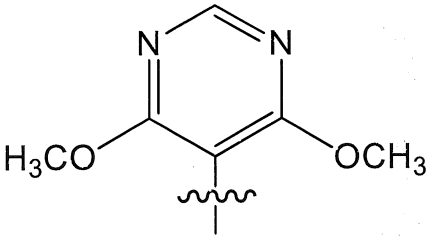
17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^4 là phenyl, pyriđyl, pyrimiđinyl, isoxazolyl, inđolyl, naphtyl, hoặc pyriđinyl mà nhóm bất kỳ trong số các nhóm này có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a}.

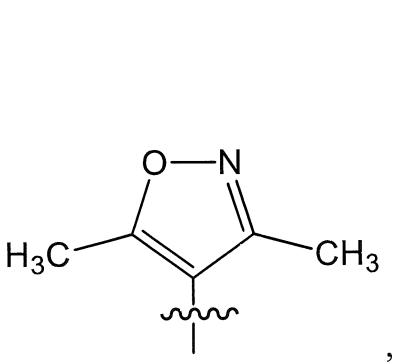
18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ $–CH_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, hoặc $–N(CH_3)_2$.

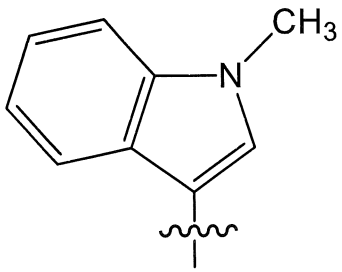
19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^4 được chọn từ

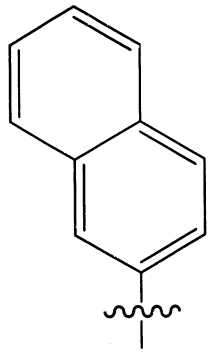
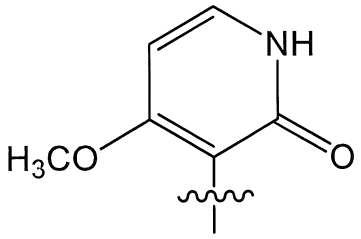



H3CO
O
CH3
,

Cl
H3CO
OCH3
,

Cl
,

F
,

OCH3
,

F
,

H3CO
,

O
H3CO
,

Cl
H3C
,

NC
,

Br
,

CH3
,

H3C
,

F
F3C
,

OCH3
,

Cl
,

F
Cl
,



,


,

, hoặc


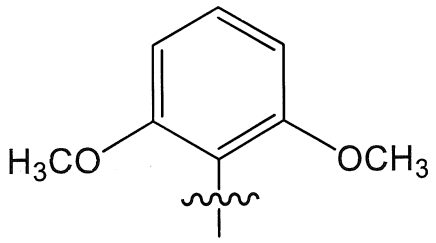
,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^4 là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{4a}.

21. Hợp chất theo phương án 20 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó các phần tử thế R^{4a} là các nhóm –O-(C_1-C_2 alkyl).

22. Hợp chất theo phương án 21 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^4 là



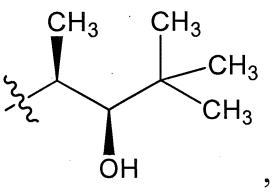
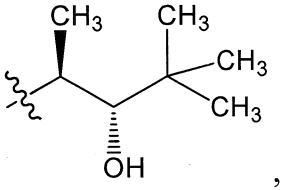
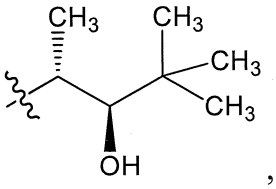
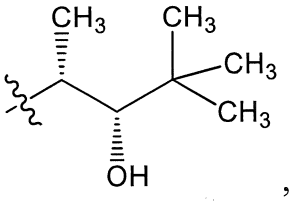
,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn

hợp của chúng, R^3 là C_1-C_8 alkyl không được thế hoặc C_1-C_8 alkyl được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^{3a}.

24. Hợp chất theo phương án 23 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 được chọn từ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, hoặc nhóm được chọn từ


,

,

, hoặc

,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^{3a} là –OH.

26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 được chọn từ nhóm có công thức $-(CR^{3b}R^{3c})$-Q, nhóm có công thức $–NH-(CR^{3b}R^{3c})$-Q, nhóm có công thức $-(CR^{3b}R^{3c})$-C(=O)-Q, nhóm có công thức $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})$-Q, nhóm có công thức $-(CR^{3b}=CR^{3c})$-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1, 2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h}.

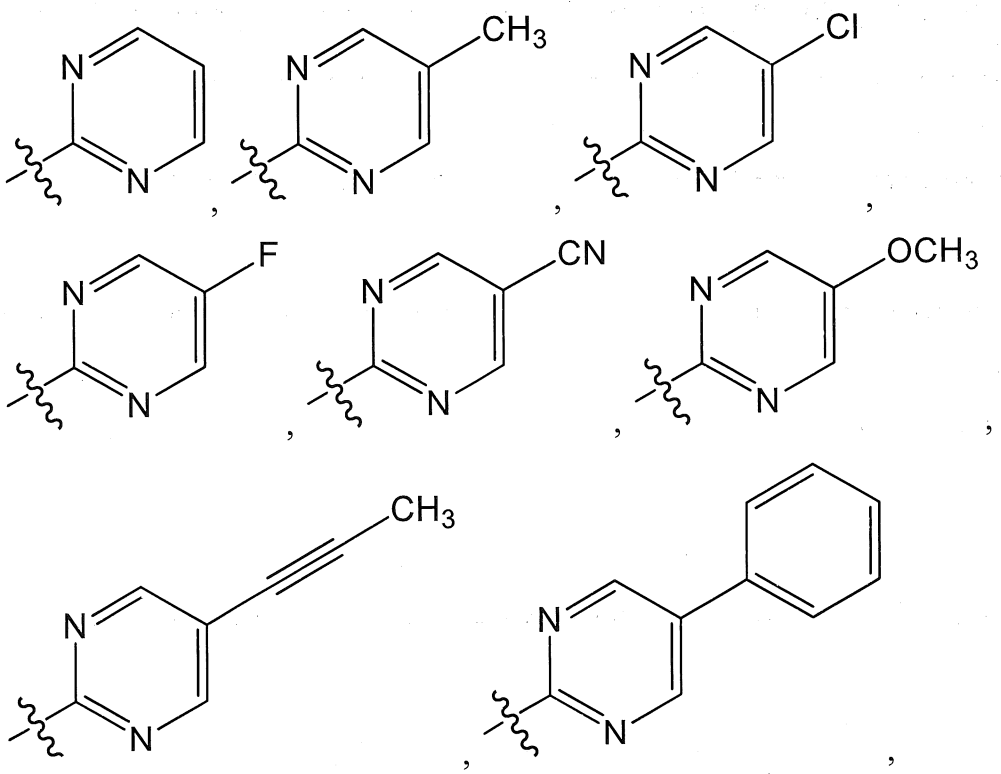
27. Hợp chất theo phương án 26 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q được chọn từ pyrimiđinyl, pyriđyl, isoxazolyl, thiazolyl, imiđazolyl, phenyl, tetrahyđropyrimiđinonyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, morpholinyl, pyroliđinyl, pyrazinyl, imiđazo[1,2-

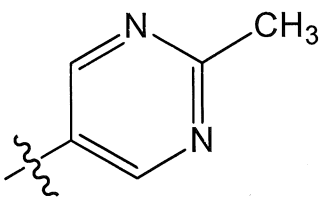
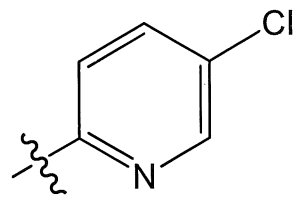
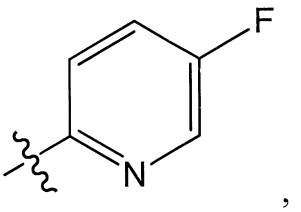
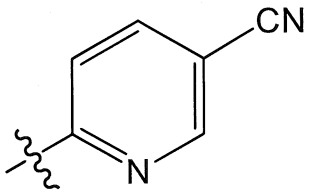
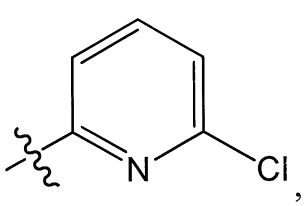
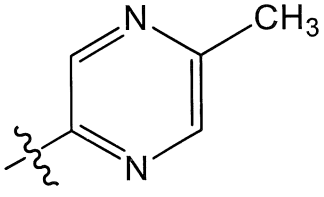
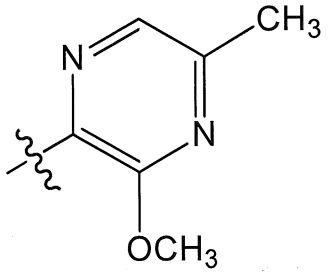
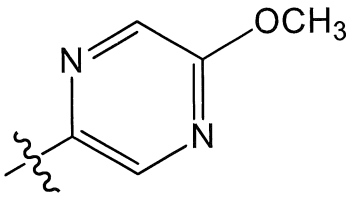
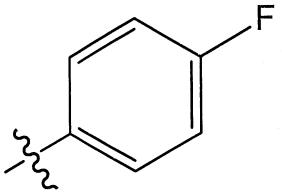
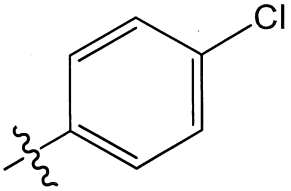
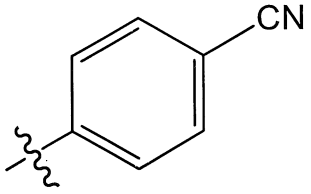
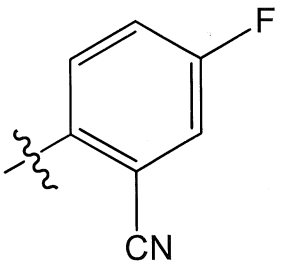
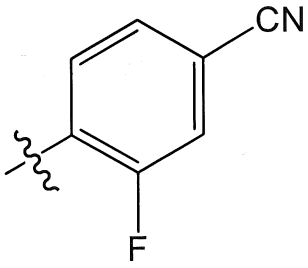
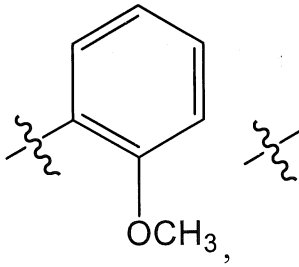
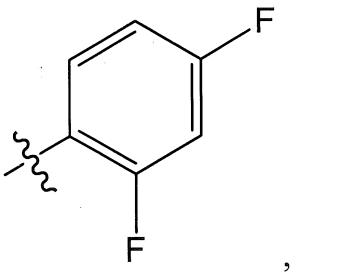
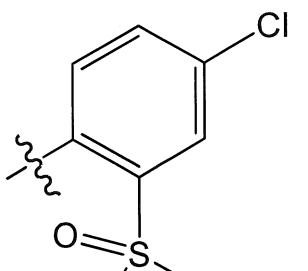
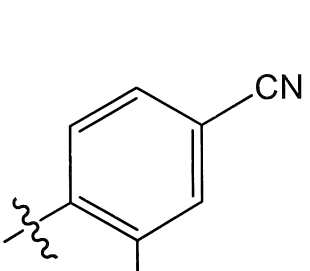
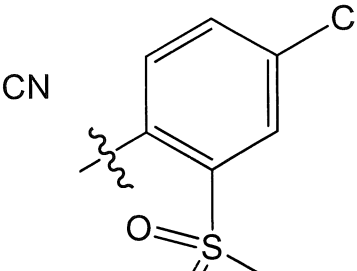
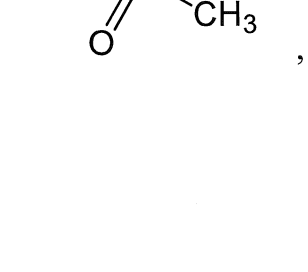
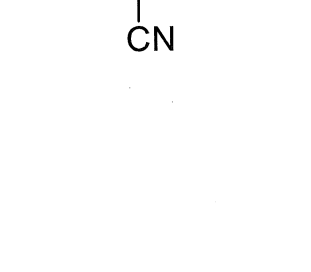
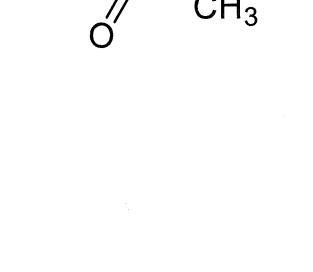
a]pyriđinyl, pyrazolyl, hoặc oxetanyl mà nhóm bất kỳ trong số này có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^Q.

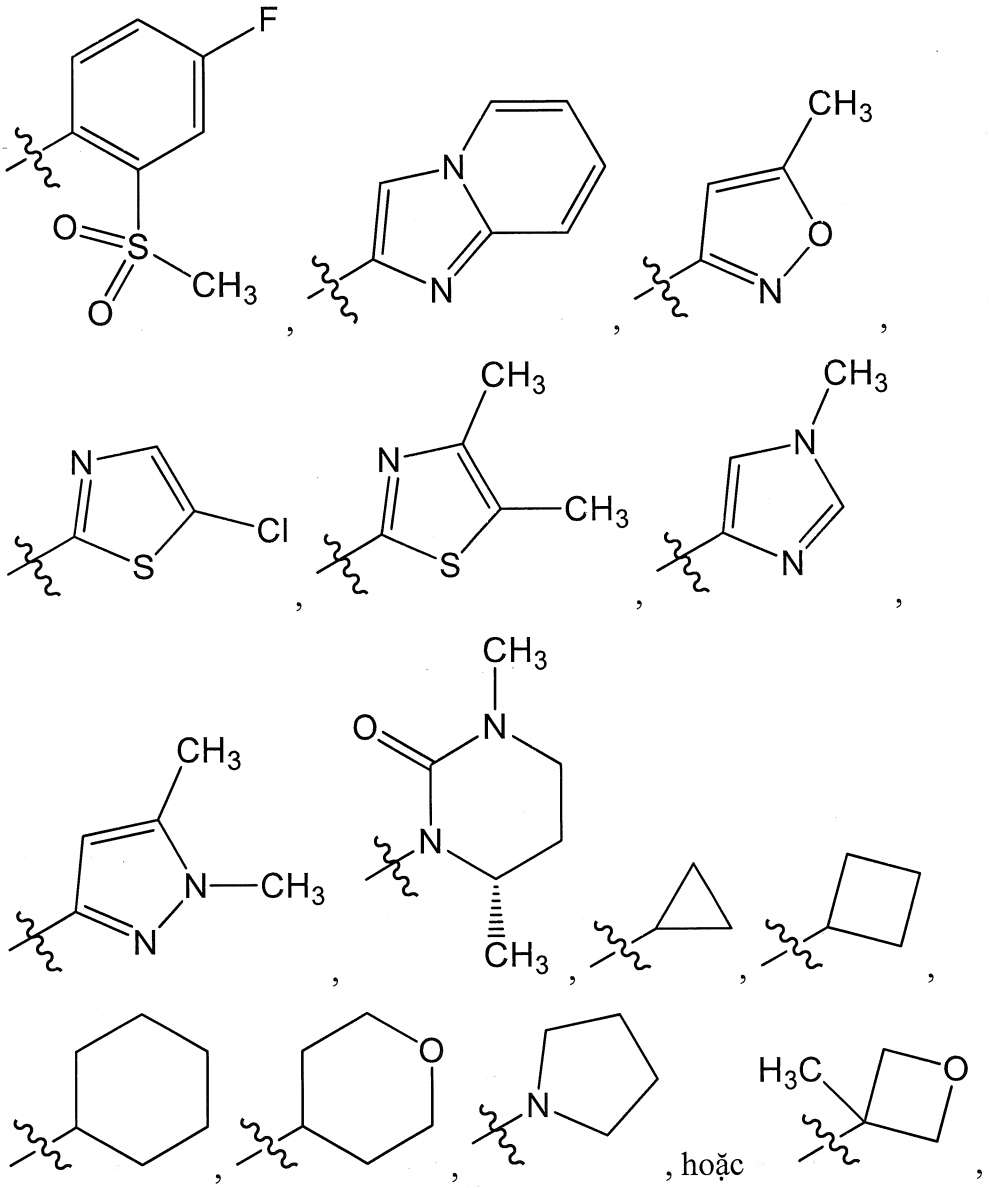
28. Hợp chất theo phương án 26 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là nhóm heteroaryl một vòng với 5 hoặc 6 thành phần trên nhân chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và Q không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^Q.

29. Hợp chất theo phương án 28 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là nhóm pyrimiđinyl hoặc pyriđyl và Q không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^Q.

30. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q được chọn từ

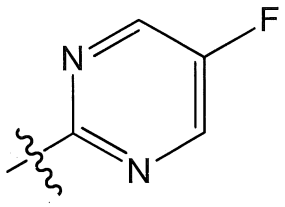



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



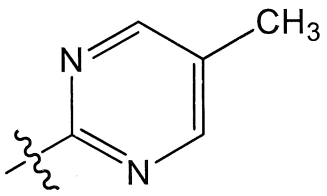
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

31. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

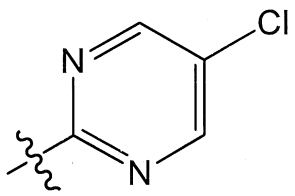
32. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

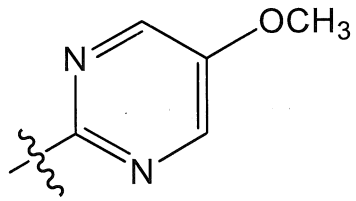
33. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

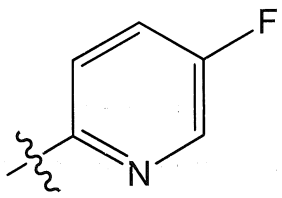
34. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

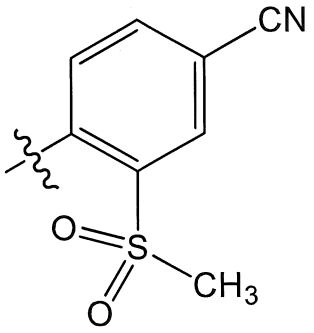
35. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

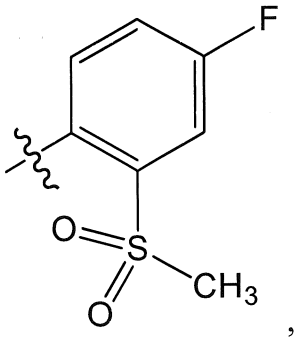
36. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

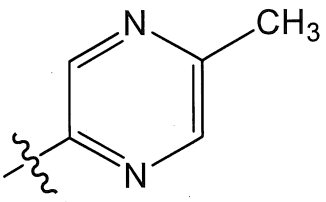
37. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

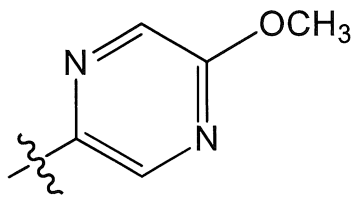
38. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

39. Hợp chất theo phương án 30 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó Q là



,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

40. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q.

41. Hợp chất theo phương án 40 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó một trong số R^{3b} và R^{3c} là –H và nhóm còn lại là –H hoặc $–CH_3$.

42. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức –NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q.

43. Hợp chất theo phương án 42 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó một trong số R^{3b} và R^{3c} là –H và nhóm còn lại là –H hoặc $–CH_3$.

44. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q.

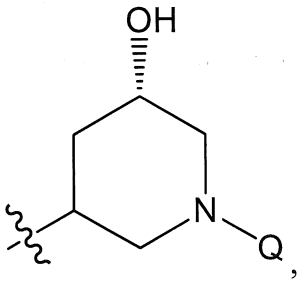
45. Hợp chất theo phương án 44 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó một trong số R^{3b} và R^{3c} là –H và nhóm còn lại là –H hoặc $–CH_3$.

46. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q.

47. Hợp chất theo phương án 46 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H hoặc –CH_3.

48. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1, 2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h}.

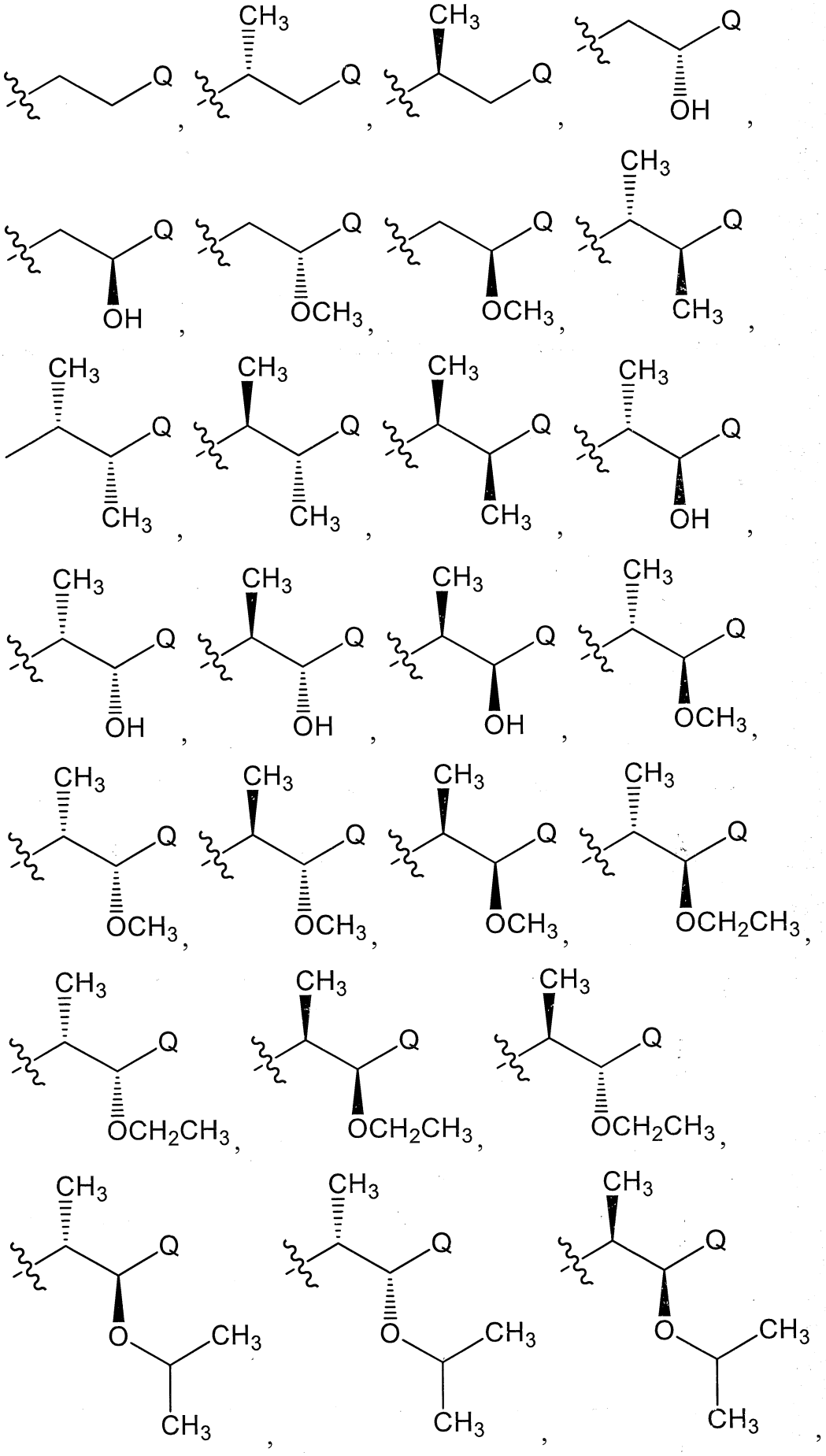
49. Hợp chất theo phương án 48 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức

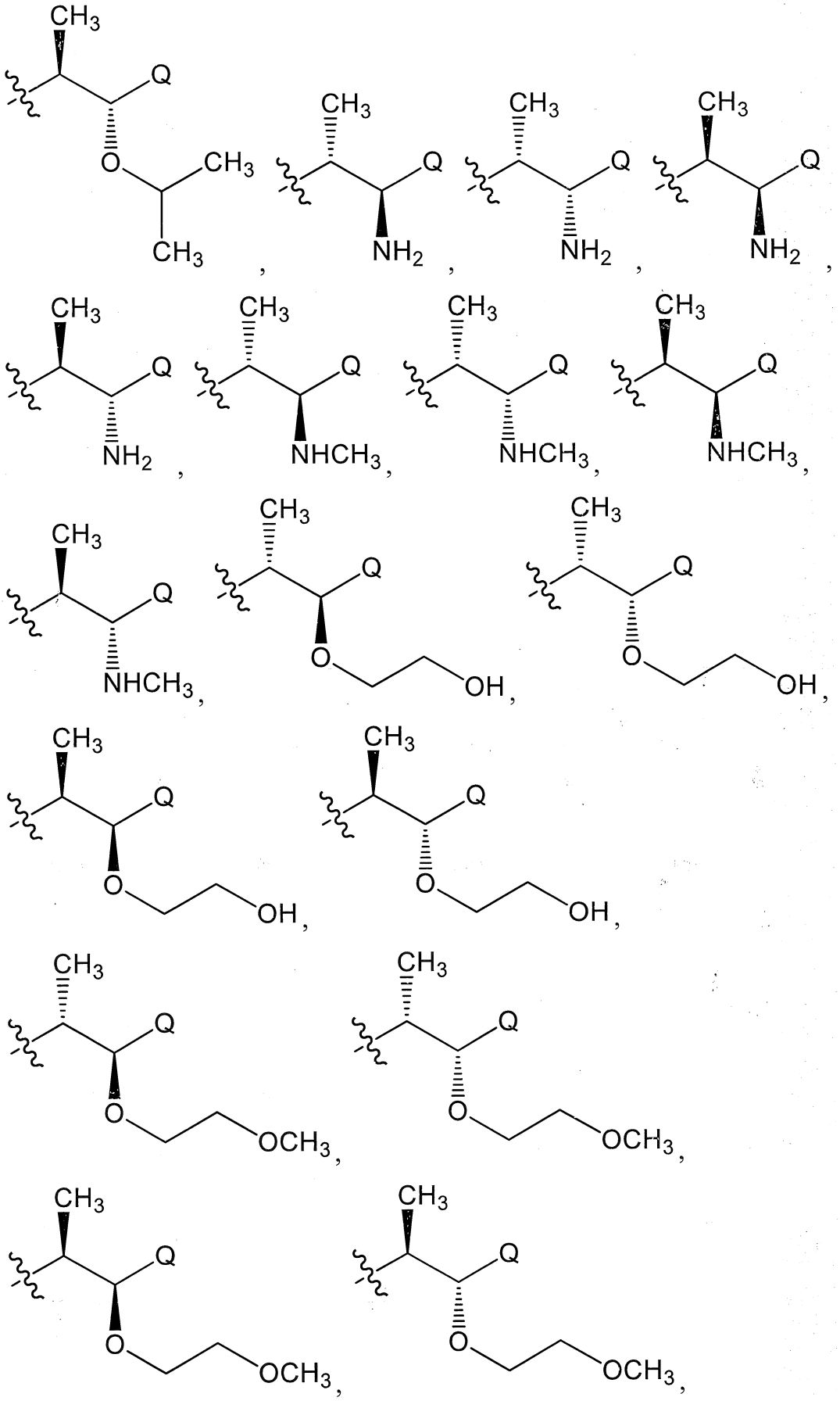


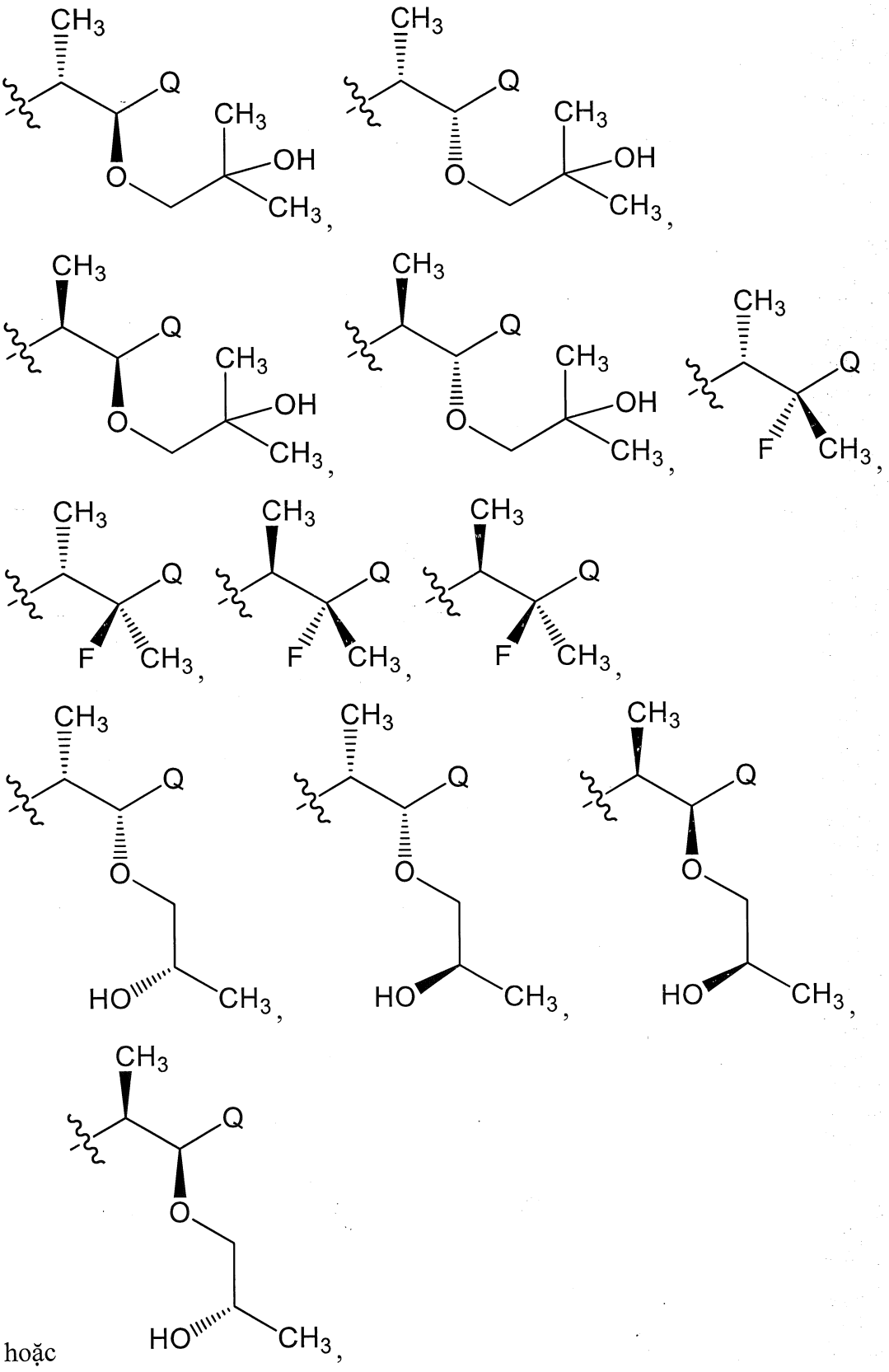
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

50. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 22 hoặc 26 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 là nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q.

51. Hợp chất theo phương án 50 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



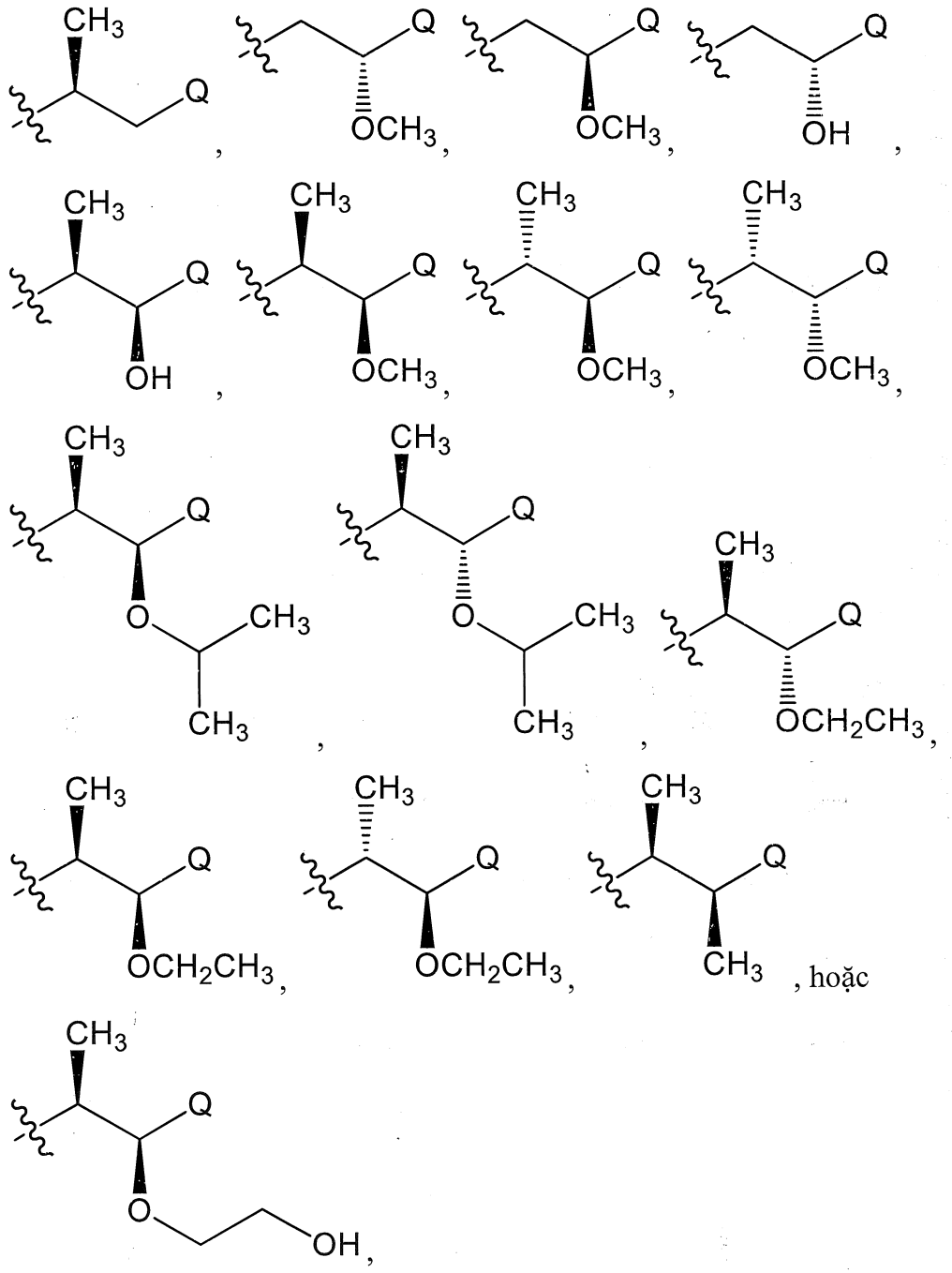




hoặc

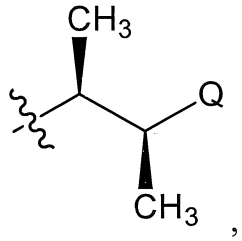
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

52. Hợp chất theo phương án 51 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



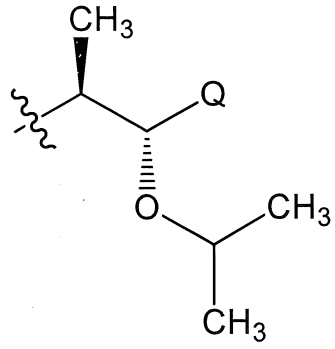
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

53. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



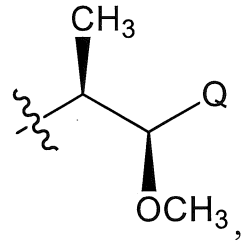
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

54. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



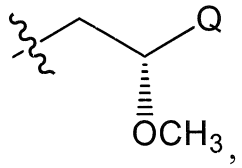
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

55. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



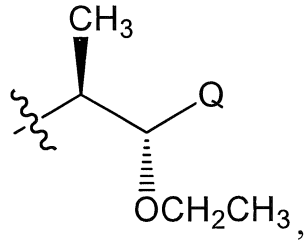
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

56. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



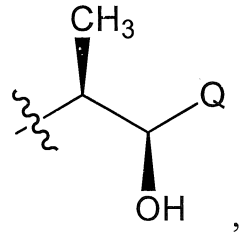
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

57. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



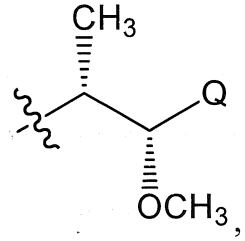
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

58. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



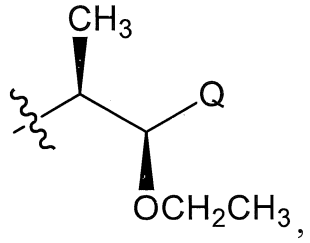
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

59. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



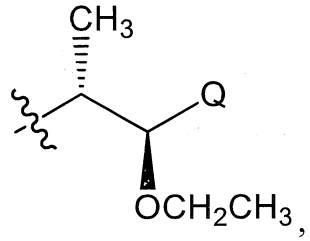
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

60. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



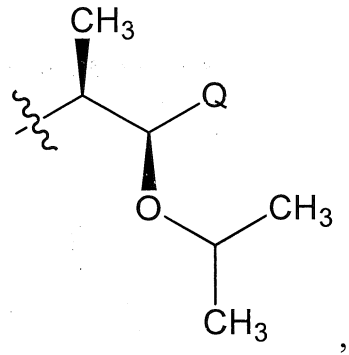
trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

61. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

62. Hợp chất theo phương án 52 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó R^3 có công thức



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

63. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit; hoặc

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

64. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

65. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

66. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

67. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

68. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

69. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

70. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

71. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

72. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

73. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit.

74. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

75. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

76. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

77. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

78. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

79. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.

80. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

81. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

82. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

83. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

84. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

85. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.

86. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

87. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

88. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit.

89. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

90. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6S)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

(1R,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit;

(1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(6-clo-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(1-oxiđo-6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit;

(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit;

(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-trifloetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-trifloetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)-propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(đimetylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis([$^2H_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit;

(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis([$^2H_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-([$^2H_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit;

(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-([$^2H_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

metyl 3-(3-((((1S,2R)-2-metoxy-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etyl)sulfonyl)-amino)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoat;

(1R,2S)-N-(4-(3-clo-2-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3-xyanophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3-bromophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(3-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-clo-4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3,5-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,3-đimetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3,4-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(3-axetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4-(đimetylamino)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N'-((1S)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etyl)sulfamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-N-metyl-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)-amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit;

(2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)-sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit;

6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)-sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6R)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit;

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metan-sulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-3-oxetanyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-3-oxetanyl)etansulfonamit;

(2R)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etan-sulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etan-sulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yletansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yletansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(2S)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(3,5-đimetyl-4-isoxazolyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S)-N-(4-(3,5-đimetyl-4-isoxazolyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-phenyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

4-(3-clo-2,6-đimetoxyphenyl)-N-(2-(4-clophenyl)etyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit; hoặc

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit.

91. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất một trong số các hợp chất được nêu dưới đây hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)-propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2R)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)-propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2S)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-bromo-6-metyl-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-bromo-6-metyl-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetylphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(3,5-đibromo-2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(5-xyclopropyl-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit;

(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(3-pyriđinyl)-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(6-bromo-3-metoxy-2-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-hyđroxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit;

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit;

(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit;

(3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit;

1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(5-xyano-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

axit 5-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)propyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyriđincarboxylic;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit;

(2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit; hoặc

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(hyđroxymetyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

92. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 91 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

93. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 91 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó hợp chất này là

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

94. Dược phẩm, chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, và ít nhất một tá dược dược dụng, chất mang, hoặc chất pha loãng.

95. Dược phẩm theo phương án 94, còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP).

96. Dược phẩm theo điểm 94, còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB).

97. Trong một ví dụ, sáng chế mô tả các hợp chất có thể hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch, ứng dụng này có thể bao gồm bước: cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm theo phương án 94.

98. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim.

99. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm.

100. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn.

101. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim tâm thu mãn tính hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính.

102. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính.

103. Ứng dụng theo ví dụ 97, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng tăng huyết áp.

104. Trong một ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để cải thiện mức độ co bóp tim ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch, ứng dụng này có thể bao gồm bước: cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm theo phương án 94, trong đó mức độ co bóp tim được cải thiện sau khi dùng.

105. Trong một ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để làm tăng phân suất tống máu ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch, ứng dụng này có thể bao gồm bước: cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm theo phương án 94, trong đó phân suất tống máu được tăng ở đối tượng sau khi dùng.

106. Trong một ví dụ, c đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý ở đối tượng khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ. Ứng dụng này có thể bao gồm việc cho

đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng hoặc dược phẩm theo phương án 94.

107. Ứng dụng theo ví dụ 106, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường.

108. Ứng dụng theo ví dụ 106, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra hoặc bệnh thận mạn tính.

109. Ứng dụng theo ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 97 đến 108, trong đó ứng dụng này có thể bao gồm việc cho đối tượng dùng ít nhất một tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế endopeptidaza trung tính (NEP).

110. Ứng dụng theo ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 97 đến 108, trong đó ứng dụng này có thể bao gồm việc cho đối tượng dùng ít nhất một tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB).

111. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm theo phương án 94 để điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch.

112. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim.

113. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm.

114. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn.

115. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim tâm thu mãn tính hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính.

116. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính.

117. Hợp chất theo phương án 111, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng tăng huyết áp.

118. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm theo phương án 94 để hoạt hóa thụ thể APJ hoặc để điều trị tình trạng bệnh lý khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ.

119. Hợp chất theo phương án 118, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường.

120. Hợp chất theo phương án 118, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra hoặc bệnh thận mạn tính.

121. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng trong quy trình bào chế thuốc để điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch.

122. Sử dụng theo phương án 121, còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế endopeptiđaza trung tính (NEP).

123. Sử dụng theo phương án 121, còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB).

124. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim.

125. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm.

126. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn.

127. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim tâm thu mãn tính hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính.

128. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính.

129. Sử dụng theo phương án 121, trong đó tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim cấp tính.

130. Trong một ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng có thể hữu dụng để hoạt hóa thụ thể APJ hoặc điều trị tình trạng bệnh lý khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ.

131. Ví dụ 130, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường.

132. Ví dụ 130, trong đó tình trạng bệnh lý là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra hoặc bệnh thận mạn tính.

133. Sáng chế cũng mô tả hợp chất có thể hữu dụng để bao gồm trong phác đồ điều trị cho bệnh tim mạch, phác đồ này bao gồm: hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng.

134. Phác đồ điều trị cụ thể theo phương án 133, trong đó phác đồ này còn bao gồm tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP).

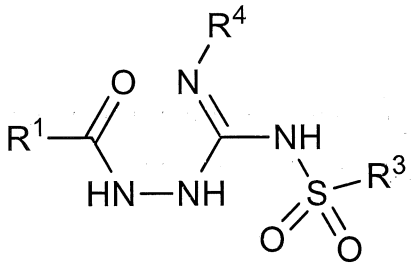
135. Phác đồ điều trị bệnh theo phương án 133, trong đó phác đồ này còn bao gồm tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB).

136. Kit, kit này chứa: hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 93 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng.

137. Kit theo phương án 136, trong đó kit này còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP).

138. Kit theo phương án 136, trong đó kit này còn chứa tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB).

139. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến:



V

trong đó:

R^1 là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit không được thế, hoặc là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm -C(=O)-(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là nhân có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S;

R^3 được chọn từ C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-(CR^{3b}-R^{3c})-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-(CR^{3f}-R^{3g})-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1, 2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm

C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl, và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^Q;

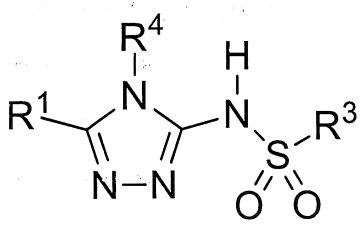
R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl, và nhóm Q heteroxyclyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo R^Q;

R^4 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a}; và

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc --C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 còn có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo.

140. Hợp chất theo phương án 139, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó hợp chất này chứa gốc bất kỳ trong số R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q, hoặc R^Q, các trị số hoặc việc kết hợp các trị số theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2 đến 62.

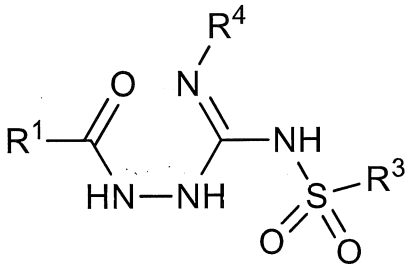
141. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức VI, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến:



VI

phương pháp bao gồm:

đóng vòng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến với sự có mặt của axit hoặc bazơ để tạo ra hợp chất có công thức VI, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến,



V

trong đó:

R^1 là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit không được thế, hoặc là pyriđyl, pyriđonyl, hoặc pyriđin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl bao gồm -C(=O)-(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là nhân có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S;

R^3 được chọn từ C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-(CR^{3b}-R^{3c})-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-(CR^{3f}-R^{3g})-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 thành phần trên nhân trong đó 1,

2, hoặc 3 là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N-(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 thành phần chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl, và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế R^Q;

R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6

alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl, và nhóm Q heteroxyclyl có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo R^Q;

R^4 được chọn từ nhóm C_6-C_{10} aryl một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 thành phần trên nhân chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O, hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^{4a}; và

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), hoặc --C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 còn có thể được thế bằng 1 phần tử thế oxo.

142. Phương pháp theo phương án 141, trong đó R^1, R^{1a}, R^3, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R^4, R^{4a}, Q, hoặc R^Q, có trị số bất kỳ trong số các trị số hoặc kết hợp các trị số theo phương án bất kỳ trong số các phương án 2 đến 62.

143. Phương pháp theo phương án 141 hoặc phương án 142, trong đó việc đóng vòng còn bao gồm việc làm nóng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến với sự có mặt của axit hoặc bazơ.

144. Phương pháp theo phương án 143, trong đó việc làm nóng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến bao gồm việc làm nóng hợp chất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C.

145. Phương pháp theo phương án 143, trong đó việc làm nóng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến bao gồm việc làm nóng hợp chất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 85°C.

146. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 141 đến 145, trong đó việc đóng vòng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

147. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 141 đến 146, trong đó bazơ là hyđroxit kim loại.

148. Phương pháp theo phương án 147, trong đó hyđroxit kim loại được chọn từ NaOH hoặc LiOH.

149. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 146 đến 148, trong đó việc đóng vòng được thực hiện trong dung môi rượu.

150. Phương pháp theo phương án 149, trong đó rượu là isopropanol.

151. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 141 đến 145, trong đó việc đóng vòng còn bao gồm việc làm nóng hợp chất có công thức V, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến với sự có mặt của axit.

152. Phương pháp theo phương án 151, trong đó axit được chọn từ axit sulfonic, axit carboxylic, axit polyphosphoric, axit phosphoric, axit sulfuric, hoặc axit clohyđric.

153. Phương pháp theo phương án 152, trong đó axit sulfonic là axit metansulfonic.

154. Phương pháp theo phương án 152, trong đó axit là axit trifloaxetic, axit axetic, hoặc axit tricloaxetic.

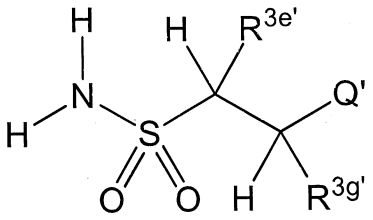
155. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 151 đến 154, trong đó việc đóng vòng được thực hiện trong ete mạch vòng, ete mạch không vòng, N,N-đimetylformamit, hoặc axetonitril.

156. Phương pháp theo phương án 155, trong đó việc đóng vòng được thực hiện trong ete mạch vòng.

157. Phương pháp theo phương án 156, trong đó ete mạch vòng được chọn từ tetrahyđrofuran, tetrahyđropyran, hoặc 1,4-đioxan.

158. Phương pháp theo phương án 156, trong đó ete mạch vòng là 1,4-đioxan.

159. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VII, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến:



VII

trong đó:

$R^{3e'}$ là -C_1-C_6 alkyl;

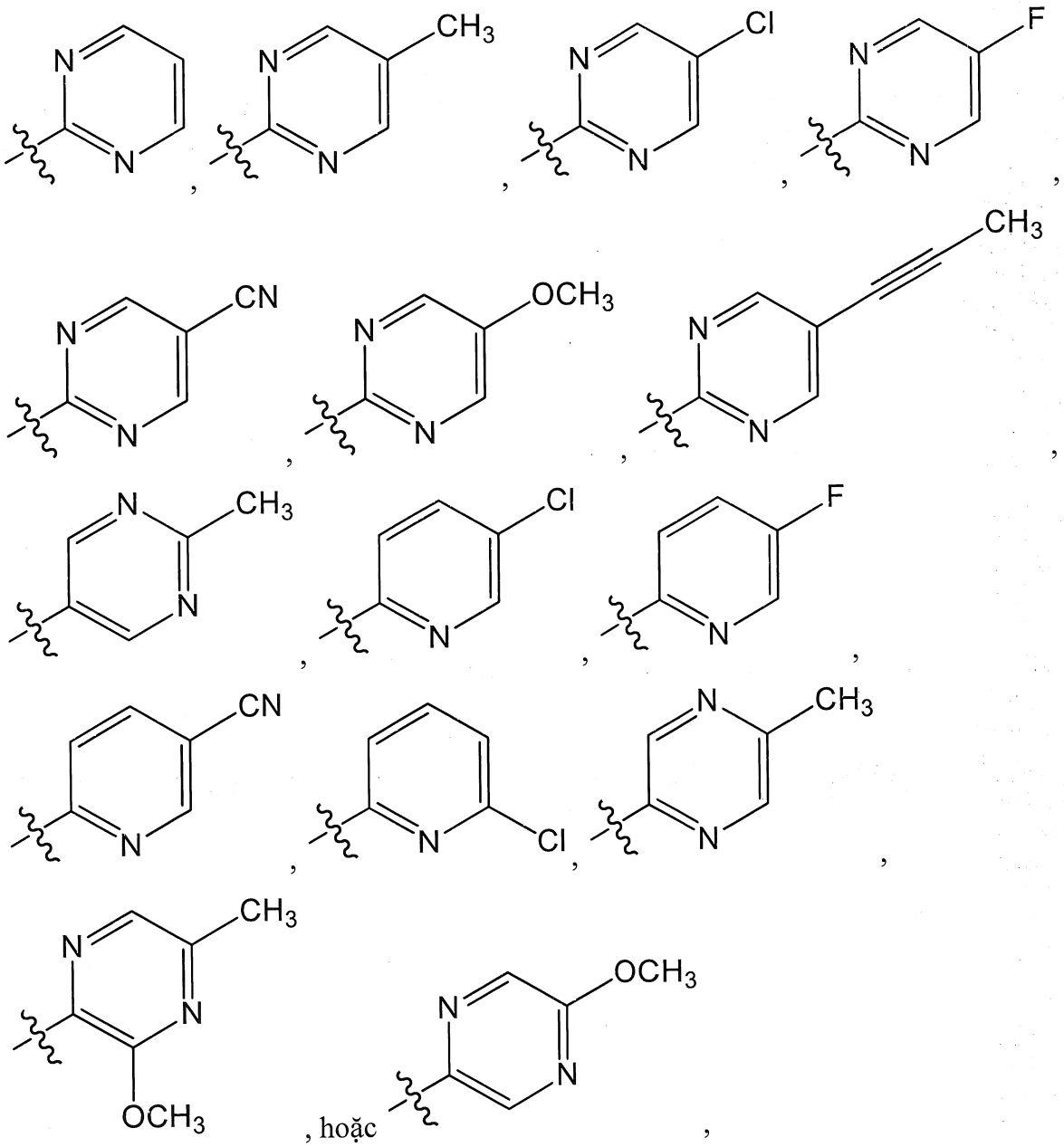
$R^{3g'}$ được chọn từ -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, hoặc -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl);

Q' là nhóm heteroaryl một vòng có 6 thành phần với 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại N, trong đó nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế $R^{Q'}$;

$R^{Q'}$ trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, hoặc -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl).

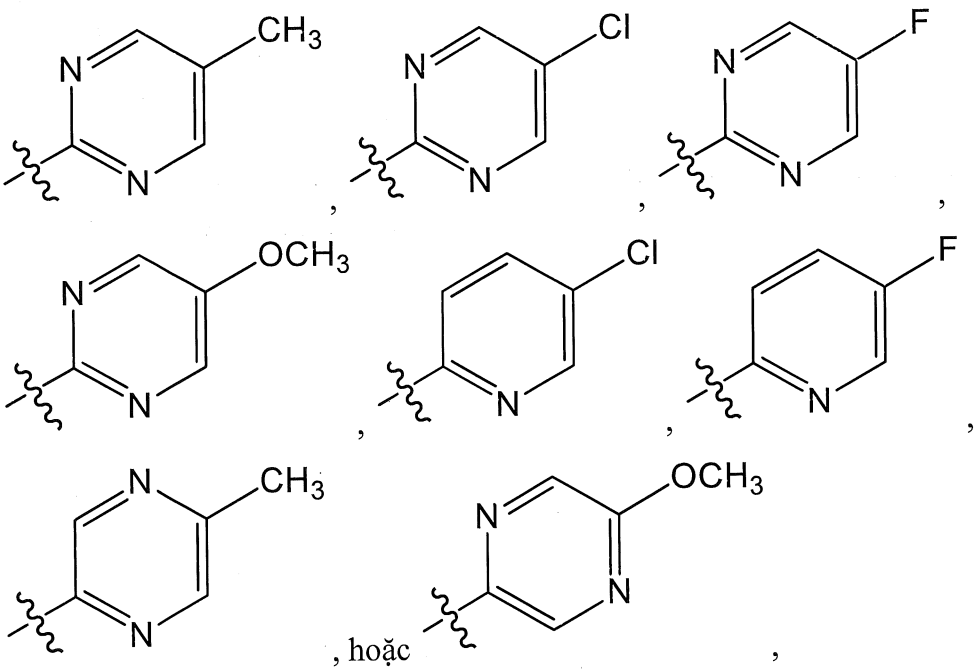
160. Hợp chất theo phương án 159, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó Q' được chọn từ nhóm pyriđinyl, pyrimiđinyl, hoặc pyrazinyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1, hoặc 2 phần tử thế $R^{Q'}$.

161. Hợp chất theo phương án 159, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó Q' được chọn từ



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

162. Hợp chất theo phương án 159, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó Q' được chọn từ



trong đó ký hiệu ~~~, khi được thể hiện cắt chéo một liên kết, biểu thị điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

163. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 159 đến 162, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó $R^{3e'}$ là $-CH_3$.

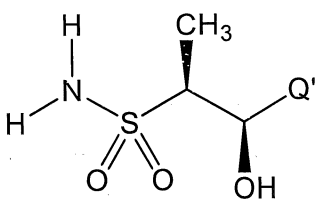
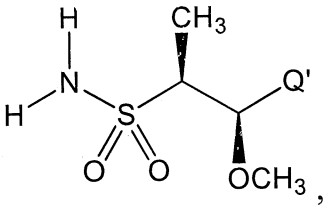
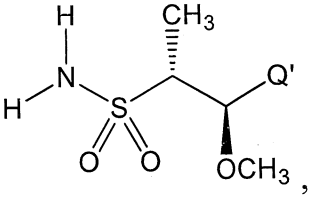
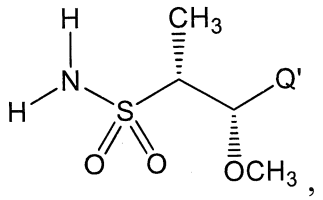
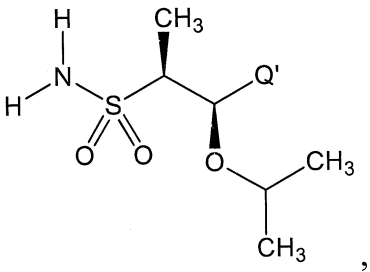
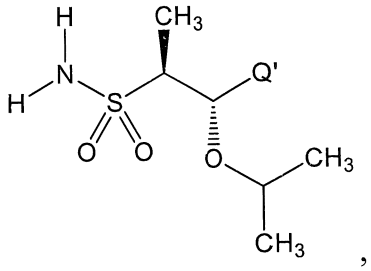
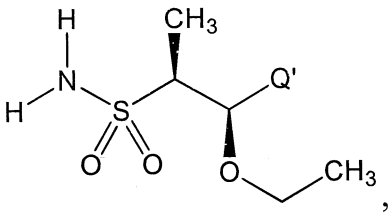
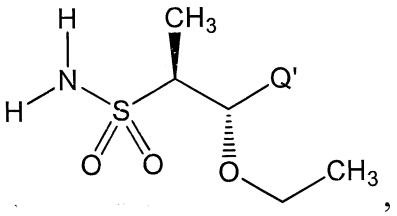
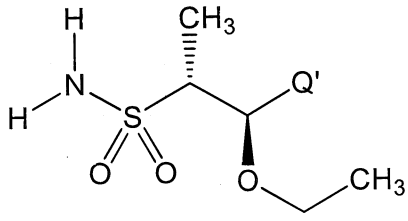
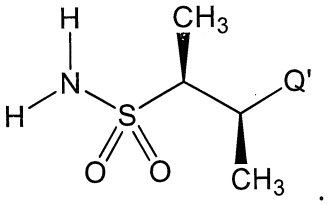
164. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 159 đến 163, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó $R^{3g'}$ là $-C_1$-C_6 alkyl.

165. Hợp chất theo phương án 164, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó $R^{3g'}$ là $–CH_3$.

166. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 159 đến 163, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó $R^{3g'}$ là -O-(C_1-C_6 alkyl).

167. Hợp chất theo phương án 166, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó $R^{3g'}$ được chọn từ $–O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, hoặc $–O-CH(CH_3)_2$.

168. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 159 đến 162, muối của nó, chất hỗ biến của nó, hoặc muối của chất hỗ biến, trong đó hợp chất này được chọn từ


,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo phương án 168.

Theo một số phương án, hợp chất này là muối. Các muối này có thể là khan hoặc kết hợp với nước như hyđrat. Theo một số phương án, hợp chất này có thể là ở dạng trung tính như bazơ hoặc axit.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm mà chứa hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án và ít nhất một tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo các phương án này, hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó,

muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án có mặt với lượng hữu hiệu dùng để điều trị tình trạng bệnh lý tim mạch hoặc tình trạng bệnh lý khác như bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường, để hoạt hóa thụ thể APJ. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để phân phối qua đường miệng trong khi theo các phương án khác, dược phẩm được bào chế để phân phối qua đường tĩnh mạch. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày hoặc mỗi ngày một lần, và một số chế phẩm này là viên nén trong đó lượng hữu hiệu của hoạt chất nằm trong khoảng từ 5mg đến 60mg, từ 6mg đến 58mg, từ 10mg đến 40mg, từ 15mg đến 30mg, từ 16mg đến 25mg, hoặc từ 17mg đến 20mg. Trong một số dược phẩm như vậy, lượng hoạt chất là 17mg.

Theo một số phương án, đối tượng là động vật có vú. Theo các phương án này, động vật có vú là động vật gặm nhấm. Theo các phương án khác, động vật có vú là chó. Theo các phương án khác nữa, đối tượng là động vật linh trưởng và, theo một số phương án, là người.

Các dược phẩm hoặc các chế phẩm cho các ứng dụng bao gồm dùng các hợp chất theo sáng chế có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các phương pháp bao gồm bước cho hoạt chất tiếp xúc với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, các dược phẩm được bào chế bằng cách cho hoạt chất tiếp xúc đều và kỹ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn đã được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn. Trong dược phẩm, hoạt chất đối tượng được đưa vào với lượng đủ để tạo ra tác dụng mong muốn sau quy trình xử lý hoặc tình trạng bệnh lý.

Các dược phẩm chứa hoạt chất có thể là ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, là viên nén, viên dẹt, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc siro hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm nhằm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, các tác nhân tạo màu và các chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm dễ chịu và dễ dùng làm

dược phẩm. Các viên nén chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược khác không độc dược dụng mà là thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này có thể, ví dụ, là chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các tác nhân nghiền hạt và các chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các tác nhân liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acaxia, và các tác nhân làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic, hoặc talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc chúng có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và bằng cách đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, chất giải phóng chậm dược chất như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl đistearat có thể được sử dụng. Chúng còn có thể được bao theo các kỹ thuật đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số 4,256,108, 4,160,452, và 4,265,874 để tạo ra các viên nén thẩm thấu dùng để điều trị bệnh nhằm kiểm soát mức độ giải phóng.

Các chế phẩm để dùng qua đường miệng còn có thể được trình bày ở dạng các viên nang gelatin, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat, hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Các loại huyền phù trong nước chứa các chất liệu hoạt tính trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất các loại huyền phù nước. Các tá dược này là các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hyđroxy-propylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia; các tác nhân phân tán hoặc các tác nhân thấm ướt có thể là phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ, polyoxy-etylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptađecaetylenoxyxetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este bán phần thu được từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với các este bán phần thu được từ các axit béo và hexitol anhyđrit, ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat. Các loại huyền phù nước còn có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl, hoặc n-propyl, p-hyđroxybenzoat, một hoặc nhiều tác nhân tạo màu, một hoặc nhiều tác nhân tạo vị, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Các loại huyền phù trong dầu có thể được điều chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc, dầu ô liu, dầu vừng, hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các loại huyền phù dầu có thể chứa tác nhân làm đặc, ví dụ, sáp ong, parafin cứng, hoặc rượu xetylic. Các chất tạo ngọt như các chất đã nêu trên, và các tác nhân tạo vị có thể được bổ sung vào để tạo ra chế phẩm dễ dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic vào.

Các loại bột và hạt dễ phân tán thích hợp để điều chế huyền phù trong nước bằng cách bổ sung nước vào tạo ra hoạt chất trong hỗn hợp với tác nhân phân tán hoặc tác nhân thấm ướt, tác nhân tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Tác nhân phân tán hoặc tác nhân thấm ướt hoặc tác nhân tạo huyền phù thích hợp được minh họa bằng ví dụ là các hợp chất đã nêu trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ, tạo ngọt, điều vị và các tác nhân tạo màu, cũng có thể có mặt.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ, dầu oliu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng hoặc hỗn hợp của chúng. Các tác nhân nhũ hóa thích hợp có thể là các loại gôm có trong tự nhiên, ví dụ, gôm acaxia hoặc gôm tragacan, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, đỗ tương, lexitin, và các este hoặc các este bán phần thu được từ các axit béo và các hexitol anhyđrit, ví dụ, sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của các este bán phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các loại nhũ tương còn có thể chứa tạo ngọt và các tác nhân tạo vị.

Siro và cồn ngọt có thể được điều chế với các chất tạo ngọt, ví dụ, glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này còn có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, và chất điều vị và tác nhân tạo màu.

Các dược phẩm có thể ở dạng nước vô trùng để tiêm hoặc huyền phù có dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc các chất thấm ướt hoặc các chất tạo huyền phù thích hợp đã nêu trên. Dược phẩm vô trùng để tiêm còn có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, làm dung dịch trong 1,3-butan điol. Trong số các chất dẫn và các dung môi chấp nhận được mà có thể sử dụng được có nước, dung dịch Ringer, và

dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô trùng không bay hơi thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu nhẹ không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm monoglyxerit hoặc điglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được dùng trong quá trình bào chế thuốc tiêm.

Các dược phẩm còn có thể được sử dụng trong các ứng dụng mà bao gồm dùng ở dạng viên đặt hậu môn để dùng thuốc qua đường trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn thuốc với tá dược thích hợp không kích ứng mà là rắn ở nhiệt độ thường nhưng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu này bao gồm, ví dụ, bơ cacao và các polyetylen glycol.

Để sử dụng khu trú, các loại kem bôi, các loại dầu bôi, các loại thạch, dung dịch, hoặc các loại huyền phù, v.v., chứa các hợp chất theo sáng chế được sử dụng. Thuật ngữ dùng khu trú được dùng trong bản mô tả này để bao gồm việc sử dụng nước súc miệng và thuốc súc họng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các ứng dụng mà bao gồm dùng để gây ra sự phân phối toàn thân của hợp chất này ở bệnh nhân. Do đó, theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được dùng để tạo ra tác dụng toàn thân trong cơ thể.

Như nêu trên, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các ứng ụng mà bao gồm dùng qua đường miệng, màng nhầy (kể cả dưới lưỡi, đặt trong má, trực tràng, mũi, hoặc âm đạo), ngoài đường tiêu hóa (kể cả dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch nhanh, trong động mạch, hoặc qua đường tĩnh mạch), qua da, hoặc dùng khu trú. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được dùng qua màng nhầy (kể cả dưới lưỡi, đặt trong má, trực tràng, mũi, hoặc âm đạo), ngoài đường tiêu hóa (kể cả dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch nhanh, trong động mạch, hoặc qua đường tĩnh mạch), qua da, hoặc dùng khu trú. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường miệng. Theo các phương án khác nữa, các hợp chất theo sáng chế không được dùng qua đường miệng.

Các lượng khác nhau hữu hiệu để điều trị bệnh có thể áp dụng được đối với các điều kiện khác nhau, như dễ nhận biết được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tương tự, lượng đủ để điều trị hoặc phòng ngừa các tình trạng bệnh lý

này, nhưng không đủ để gây ra, hoặc đủ để làm giảm, tác dụng phụ kèm theo các phép điều trị thông thường cũng được bao gồm ở các liều lượng và lịch trình tần suất dùng liều nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng có thể dùng được trong việc điều trị nhiều tình trạng bệnh lý. Ví dụ, theo một số ví dụ, sáng chế có thể được sử dụng trong các ứng dụng mà bao gồm việc sử dụng hoặc việc dùng hợp chất này, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế, trong việc điều trị đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tim mạch vành, chứng đột quỵ, chứng suy tim, chứng suy tim tâm thu, chứng suy tim tâm trương, chứng suy tim do bệnh tiểu đường, chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn, chứng suy tim với phân suất tống máu giảm, bệnh cơ tim, chứng nhồi máu cơ tim, tái tạo cơ tim sau khi phẫu thuật tim, bệnh van tim, chứng cao huyết áp bao gồm chứng tăng huyết áp vô căn, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp kịch phát, chứng tăng huyết áp tâm thu, chứng phình động mạch chủ như chứng phình động mạch chủ bất thường, hoặc chứng rung tâm nhĩ kể cả chứng tăng loạn nhịp. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng suy tim. Theo các phương án này, chứng suy tim là chứng suy tim với phân suất tống máu giảm trong khi theo các phương án khác đó là chứng suy tim với phân suất tống máu bảo toàn. Theo các phương án khác này, đối tượng có thể mắc chứng suy tim tâm thu hoặc chứng suy tim tâm trương mãn tính và do đó hữu dụng trong việc điều trị các bệnh nhân suy tim mắc chứng loạn chức năng tâm thu và trong việc điều trị các bệnh nhân suy tim mắc chứng loạn chức năng tâm trương. Theo một số phương án, tình trạng bệnh lý tim mạch có thể là chứng suy tim cấp tính trong khi theo các phương án khác tình trạng bệnh lý tim mạch là chứng tăng huyết áp.

Như đã lưu ý, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị nhiều bệnh và rối loạn bệnh lý. Do đó, theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ chứng suy tim mất bù cấp tính, chứng suy tim mãn tính, chứng tăng huyết áp phổi, chứng rung tâm nhĩ, hội chứng Brugada, chứng nhịp tim nhanh tâm thất, chứng xơ vữa động mạch, chứng cao huyết áp, chứng tái

phát hẹp, các bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim, chứng xơ hóa ở tim, rối loạn nhịp, giữ nước, bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường trong thai kỳ, bệnh béo phì, bệnh động mạch ngoại biên, tai biến mạc máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua, các tổn thương ở não do chấn thương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, các tổn thương do bỏng, bỏng nắng, chứng phù, và tiền sản giật ở đối tượng. Các phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu điều trị bệnh dùng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hỗn hợp của chúng, hoặc dược phẩm mà chứa chất bất kỳ trong số các chất này.

Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để cải thiện mức độ co bóp tim ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế. Việc cải thiện mức độ co bóp tim có thể dẫn đến cải thiện đáng kể ở các phương pháp điều trị bệnh nhân suy tim.

Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để cải thiện sự thư giãn tim ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế. Việc cải thiện sự thư giãn tim có thể dẫn đến cải thiện đáng kể ở các phương pháp điều trị bệnh nhân suy tim.

Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để cải thiện liên hợp động mạch tâm thất ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế. Sự cải thiện liên hợp động mạch tâm thất có thể dẫn đến cải thiện đáng kể ở các phương pháp điều trị các bệnh nhân suy tim.

Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để làm tăng phân suất tống máu ở đối tượng mắc tình trạng bệnh lý tim mạch mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của

chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể có lợi ích tiềm năng trong việc cải thiện sự thư giãn tim và do đó có ứng dụng trong việc điều trị một số bệnh nhân suy tim nhất định. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc cải thiện chức năng co bóp cơ tim theo một số phương án và còn có thể có ứng dụng trong việc cải thiện chức năng thư giãn cơ tim.

Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có thể hữu dụng để điều trị tình trạng ở đối tượng khi mong muốn hoạt hóa thụ thể APJ. Các ứng dụng này bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế. Theo các phương án này, tình trạng là bệnh béo phì hoặc bệnh đái tháo đường trong khi theo các phương án khác, tình trạng là bệnh thận do bệnh đái tháo đường gây ra hoặc bệnh thận mạn tính. Theo các phương án này, tình trạng là bệnh đái tháo đường typ II. Theo các phương án khác, tình trạng này làm hao mòn tim.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc điều trị nhiều tình trạng khác. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc điều trị các bệnh nhân mắc các tình trạng bệnh lý liên quan đến truyền dịch thận, tăng glucoza huyết, bài tiết nước tự do, và bài niệu. Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có thể hữu dụng để điều trị một trong số các đối tượng này mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể có ứng dụng trong việc điều biến tác nhân gây co mạch arginin (AVP) và việc điều biến thụ thể angiotensin (AT1R).

Các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc điều trị nhiều tình trạng khác hoặc tạo ra các hệ quả hoặc kết quả mong muốn. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc hoạt hóa các tế bào gốc, cụ thể hơn các tế bào gốc của tim, và thậm chí cụ thể hơn là các tế bào gốc nội sinh của tim. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc hoạt hóa các tế bào gốc của tim ở đối tượng như ở bệnh nhân là người. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể có ứng dụng ở mô tái sinh

trưởng và trong việc trợ giúp quá trình hồi sức chức năng sau khi cấy ghép các tế bào như các tế bào với các tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ tủy xương. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể có ứng dụng trong việc làm tăng mức độ tăng sinh tế bào gốc của tim và có thể được sử dụng cho việc này ở các bệnh nhân mà đã bị chứng nhồi máu cơ tim. Ví dụ khác, các hợp chất theo sáng chế có thể có ứng dụng trong việc làm giảm kích thước nhồi máu, thúc đẩy hồi phục tim, và trong việc hoạt hóa các tế bào gốc và các tế bào tổ tiên ở các đối tượng sau khi bị nhồi máu cơ tim. Theo ví dụ khác nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong quá trình phẫu thuật như tim phẫu thuật bắc cầu hoặc các quy trình cấy ghép tim như liệu pháp để làm giảm tổn thương do tái cấp máu. Theo một số ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu dụng để điều trị một trong số các đối tượng này hoặc cải thiện tình trạng bệnh lý ở đối tượng mà bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế.

Một số ứng dụng theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế và tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh (tức là tác nhân dùng để điều trị bệnh khác hợp chất theo sáng chế). Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một tác nhân khác để điều trị bệnh. Các ví dụ về tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc kháng sinh, các tác nhân chống nôn, các tác nhân chống trầm cảm, các tác nhân diệt nấm, các tác nhân kháng viêm, các tác nhân trị bệnh ung thư, các tác nhân kháng virut, các tác nhân độc đối với tế bào, và các tác nhân khác điều trị ung thư, các tác nhân điều biến miễn dịch, các alpha-interferon, các β-interferon, các tác nhân alkyl hóa, các hormon, và các xytokin. Theo một phương án, sáng chế bao hàm việc dùng tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà được dùng để điều trị đối tượng mắc chứng suy tim mãn tính hoặc chứng tăng huyết áp.

Như nêu trên, một số phương pháp theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế và tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh (tức là tác nhân dùng để điều trị bệnh khác hợp chất theo sáng chế). Theo một số phương án, sáng chế bao hàm việc dùng tác nhân bổ sung để điều trị bệnh mà được dùng để điều trị đối tượng mắc chứng suy tim mãn tính hoặc chứng tăng huyết áp. Theo một số phương án, sáng chế bao gồm các phương pháp hoặc các ứng dụng mà bao gồm việc sử dụng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của

chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế và tác nhân dùng để điều trị bệnh như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP), chất giãn mạch, chất đối kháng alđosteron, tác nhân tăng bài natri niệu, tác nhân bài tiết muối niệu, tác nhân tăng huyết áp hoạt động trung tâm, chất ức chế alđosteron synthaza, hoặc chất đối kháng thụ thể enđothelin. Theo một số phương án, sáng chế bao gồm các phương pháp hoặc các ứng dụng mà bao gồm việc dùng hợp chất, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế và tác nhân dùng để điều trị bệnh được chọn từ tác nhân phong bế α, tác nhân phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB), tác nhân phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim, chất hoạt hóa myosin, hoặc chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP). Theo các phương án này, sáng chế bao gồm ứng dụng mà bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng và tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) hoặc tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB). Do đó, theo các phương án này, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh là chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE) trong khi theo phương án khác là tác nhân phong bế thụ thể angiotensin (ARB). Theo các ví dụ khác, sáng chế bao gồm ứng dụng mà bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng và tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như chất ức chế enđopeptiđaza trung tính (NEP). Theo các phương án khác, sáng chế bao gồm ứng dụng mà bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng và tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim. Theo một số phương án, ứng dụng này có thể bao gồm hai hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Ví dụ, theo một số

phương án, sáng chế có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, chất hỗ biến của nó, muối dược dụng của chất hỗ biến, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của chúng và các tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh như chất ức chế ACE và chất ức chế NEP.

Các tác nhân dùng để điều trị bệnh như các tác nhân phong bế α có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các tác nhân phong bế α bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, doxazosin, prazosin, tamsulosin, và terazosin và các muối dược dụng của chúng.

Các tác nhân dùng để điều trị bệnh như các tác nhân phong bế β có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các tác nhân phong bế β bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acebutolol, acetutolol, atenolol, bisoprol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, mepinđolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pinđolol, propranolol, taliprolol, và các muối dược dụng của chúng.

Các tác nhân phong bế kênh canxi còn có thể được dùng làm các tác nhân dùng để điều trị bệnh kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các tác nhân phong bế kênh canxi, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đihyđropyriđin (DHP) và các chất không là DHP. Các ví dụ về DHP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amlođipin, felođipin, israđipin, laxiđipin, nicarđipin, nifeđipin, nigulpiđin, nilutipin, nimođiphin, nisolđipin, nitrenđipin, nivalđipin, ryosiđin, và các muối dược dụng của chúng. Các ví dụ về các chất không là DHP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anipamil, điltiazem, fenđilin, flunarizin, gallpamil, mibefradil, prenylamin, tiapamil, verapamil, và các muối dược dụng của chúng.

Các chất lợi tiểu cũng có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất dẫn xuất của thiazit như, nhưng không chỉ giới hạn ở, amilorit, clothalidon, clothiazit, hyđrochlorthiazit, và metylclothiazit và muối dược dụng của chúng.

Các tác nhân tăng huyết áp hoạt động trung tâm cũng có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cloniđin, guanabenz, guanfaxin, metyldopa, và muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế ACE cũng có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về chất ức chế ACE mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, alaceptril, benazepril, benazaprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, analaprilat, fosinopril, Lisinopril, moexipiril, moveltopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spriapril, temocapril, trendolapril, và zofenopril và các muối dược dụng của chúng. Các ví dụ về một vài chất ức chế kép ACE/NEP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, omapatrilat, fasidotril, và fasidotrilat và các muối dược dụng của chúng.

Các ARB cũng có thể được dùng làm các tác nhân dùng để điều trị bệnh cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về ARB bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, tasosartan, telmisartan, và valsartan và các muối dược dụng của chúng. Các ví dụ về một vài chất ức chế kép ARB/NEP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc kết hợp valsartan và sacubitril và các muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế NEP cũng có thể được dùng làm các tác nhân dùng để điều trị bệnh cùng với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về chất ức chế NEP bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacubitril và các muối dược dụng của nó.

Các chất ức chế alđosteron synthaza cũng có thể được dùng làm các tác nhân dùng để điều trị bệnh kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các chất ức chế alđosteron synthaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anastrozol, fađrozol, và exemestan và các muối dược dụng của chúng.

Các chất đối kháng endothelin là các dược chất khác để điều trị bệnh mà có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bosentan, enrasentan, atrasentan, darusentan, macitentan, sitaxentan, và tezosentan, và các muối dược dụng của chúng.

Các chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim (I_f) cũng có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về chất ức chế dòng của máy điều hòa nhịp tim là ivabrađin và các muối dược dụng của nó.

Các chất hoạt hóa myosin cũng có thể được sử dụng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các chất hoạt hóa myosin bao gồm các chất hoạt hóa myosin ở tim.

Sẽ nhận thấy rằng nhằm các mục đích của sáng chế này, tác nhân dùng để điều trị bệnh khác hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất như các tiền dược chất đã biết mà được chuyển hóa thành tác nhân dùng để điều trị bệnh sau khi dùng. Ví dụ, hợp chất không có hoạt tính kháng u mới, nhưng được chuyển hóa thành tác nhân kháng u mới trong cơ thể sau khi dùng, có thể được dùng cùng với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ khác, sacubitril được xem là chất ức chế NEP nhằm mục đích của sáng chế này mặc dù nó là tiền dược chất mà được chuyển hóa thành sacubitrilat bằng cách loại bỏ etyl nhờ esteraza.

Khi được sử dụng trong các ứng dụng mà bao gồm dùng ở dạng kết hợp, các tác nhân dùng để điều trị bệnh có thể được bào chế ở dạng các dược phẩm riêng rẽ mà được dùng tại cùng một thời điểm hoặc liên tục tại các thời điểm khác nhau, hoặc các tác nhân dùng để điều trị bệnh có thể được dùng ở dạng dược phẩm duy nhất. Thuật ngữ "phép điều trị đồng thời" (hoặc "phép điều trị kết hợp"), khi xác định việc sử dụng hợp chất theo sáng chế và dược chất khác, nhằm để bao hàm việc dùng từng tác nhân theo cách liên tục theo chế độ mà tạo ra tác dụng có lợi của việc kết hợp thuốc, và còn nhằm để bao hàm việc dùng đồng thời các tác nhân này theo cách hầu như đồng thời, như trong một viên nang có chứa các hoạt chất này theo tỷ lệ cố định hoặc trong nhiều viên nang riêng rẽ đối với mỗi tác nhân. Đặc biệt, việc dùng các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện cùng với các phép điều trị bổ sung mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết trong việc phòng bệnh hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch.

Nếu được bào chế theo liều lượng đã ấn định, các sản phẩm kết hợp này sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong khoảng liều lượng đã được chấp nhận. Các hợp chất theo phương án bất kỳ trong các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể hữu dụng trong các ứng dụng bao gồm là hợp chất này được dùng liên tục với các tác nhân đã biết để dùng trong việc điều trị các tình trạng bệnh lý tim mạch như chứng suy tim và cao huyết áp khi một chế phẩm kết hợp là không thích hợp. Sáng chế không bị giới hạn ở trình tự dùng vì các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước khi, đồng thời với, hoặc sau khi dùng tác nhân đã biết để điều trị bệnh.

Sáng chế còn được mô tả bằng cách đề cập đến các ví dụ dưới đây, mà được dự định để làm ví dụ cho sáng chế yêu cầu bảo hộ mà không giới hạn phạm vi của nó theo cách bất kỳ.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

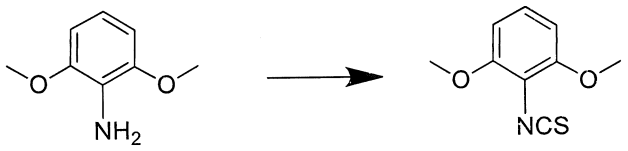
Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tất cả nguyên liệu được nhận từ các nguồn cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan được nhận từ Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) và được sử dụng một cách trực tiếp. Tất cả các phản ứng liên quan đến các chất phản ứng nhạy với hơi ẩm hoặc không khí được thực hiện trong khí quyển nitơ hoặc argon. Độ tinh khiết được đo bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký lỏng cao áp (HPLC) thế hệ Agilent 1100 dò bằng tia cực tím ở bước sóng 254nm và 215nm (Hệ A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150mm, 5 micron, 5% đến 100% ACN trong H_2O với 0,1% TFA trong thời gian 15 phút ở tốc độ 1,5ml/phút; Hệ B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75mm, 10% đến 90% ACN trong H_2O với 0,1% axit formic trong thời gian 12 phút ở tốc độ 1,0ml/phút). Sắc ký trên silicagel thường được thực hiện với các khay silicagel đóng gói sẵn (do Biotage hoặc Teledyne-Isco cung cấp). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^1H được ghi trên quang phổ kế Bruker AV-400 (400 MHz) hoặc quang phổ kế Varian 400 MHz ở nhiệt độ môi trường, hoặc phổ cộng hưởng từ hạt nhân được gom bằng quang phổ kế Bruker Avance III vận hành ở tần số proton là 500,13MHz bằng cách sử dụng đầu dò dòng Protasis CapNMR 10µl. Các mẫu NMR được phân phối đến đầu dò dòng bằng cách sử dụng hệ thống Protasis One-Minute NMR™ Automation bao gồm bộ phận quản lý mẫu Discovery Tower™ và Waters Liquid Handler do CTC, Switzerland chế tạo (mẫu 2777). Tất cả các proton quan sát được được thông báo theo phần triệu (ppm) trường thấp so với tetrametylsilan (TMS) hoặc tham chiếu nội bộ khác trong dung môi thích hợp được biểu thị. Dữ liệu được thông báo như sau: dịch chuyển hóa học, chỉ số đa bội (s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, br = rộng, m = đa vạch), các hằng số liên hợp, và các số proton. Dữ liệu phổ khối phân giải thấp (MS) được xác định trên LC-MS thế hệ Agilent 1100 dò bằng tia cực tím ở bước sóng 254nm và 215nm và chế độ phun điện cộng hưởng thấp (ESI).

Các chữ viết tắt sau được dùng để chỉ các chất phản ứng và các dung môi khác nhau:

ACN	Axetonitril
AcOH	Axit axetic
CV	Thể tích cột
d	ngày hoặc nhiều ngày

DAST	Đietylaminosulfur triflorua
DCM	Điclometan
DIEA	N,N-điisopropyletylamin
DMF	N,N-đimetylformamit
DMA	Đimetylaxetamit
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DMSO	Đimetylsulfoxit
EDCI	1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbođiimit
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
h	giờ hoặc nhiều giờ
HATU	1-[Bis(đimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat
IPA	Isopropanol
min	phút hoặc nhiều phút
LAH	Lithi nhôm hyđrua
MeOH	Metanol
MTBE	Metyl t-butyl ete
NBS	N-bromosucxinimit
NMP	N-metylpyroliđon
RT	Nhiệt độ trong phòng
TBAF	Tetrabutylamoni florua
TBME	t-butyl metyl ete
TBS	t-butylđimetylsilan
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahyđrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng

Ví dụ 1: Điều chế 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen.

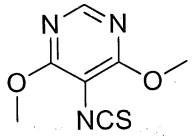
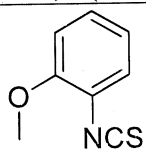


1.0

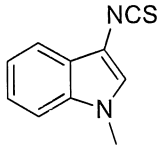
2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen, Ví dụ 1.0. 2,6-lutiđin (1,5 lit, 13,0mol, 4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,6-đimetoxyanilin (500g, 3,25mol, 1 đương lượng) trong DCM (5,0l). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C (nhiệt độ bên trong) và $CSCl_2$ (374ml, 4,88mol, 1,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1.0, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen ở dạng rắn màu trắng (1,06g, 2,80mol, 86%). LCMS (ESI ion dương) m/z: 196 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, J = 8,48 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 3,90 (s, 6H).

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 1.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

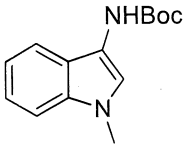
Bảng 1

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
1.1	4,6-đimetoxypyrimiđin-5-amin (do D-L Chiral chemicals cung cấp)	 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin. LCMS-ESI (dương) m/z: 198,1 $(M+H)^+$.
1.2	o-Anisiđin (do Acros cung cấp)	 1-isothioxyanato-2-metoxybenzen. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H), 6,96 (td, J=7,68, 1,27 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,31, 1,27 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,92, 1,66 Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H).

Ví dụ 1.3: Điều chế 3-isothioxyanato-1-metyl-1H-inđol.

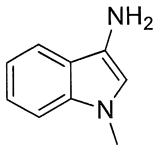


1.3



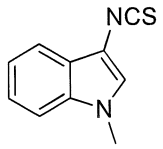
1.31

tert-butyl (1-metyl-1H-inđol-3-yl)carbamat, Ví dụ 1.31: TEA (7,9ml, 57,1mmol), tiếp theo là điphenyl phosphoryl azit (12,3ml, 57,1mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa axit 1-metylinđol-3-carboxylic (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) (10g, 57,1mmol) trong THF (190ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 36 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và đặt trong *tert*-butanol (54,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ 90°C qua kỳ nghỉ cuối tuần. Tiếp đó, nước được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 1.31 (7,1g, 28,8mmol, 51%). LCMS-ESI (dương) m/z: 247,3 $(M+H)^+$.



1.32

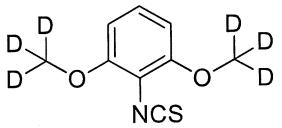
1-metyl-1H-inđol-3-amin, Ví dụ 1.32: Dung dịch HCl đậm đặc (28,8ml) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất 1.31 (7,1g, 28,8mmol) trong EtOAc (96ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 7 ngày. Sau đó, hỗn hợp này được cô một phần trong chân không để tạo ra chất kết tủa mà được lọc bỏ. Chất rắn 1.32 (1,0g, 6,84mmol) được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 147,2 $(M+H)^+$.



1.3

3-isothioxyanato-1-metyl-1H-inđol, Ví dụ 1.3: Dung dịch chứa 1-metyl-1H-inđol-3-amin 1.32 (1g, 6,84mmol) trong DCM (17,1ml) được bổ sung qua phễu cấp liệu ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút vào dung dịch đã được khuấy chứa 1,1''-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (1,6g, 6,84mmol) trong DCM khan (17,1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế trên cột silicagel, sử dụng građien 0% đến 30% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất 1.3 ở dạng rắn màu trắng (1,0g, 5,31mmol, 78%). LCMS-ESI (dương) m/z: 189,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.4: Điều chế 2-isothioxyanato-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen.



1.4

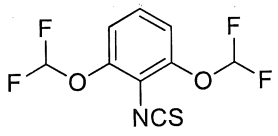
Bước 1: 2-bromo-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen, Ví dụ 1.41. DMF (10ml), kali cacbonat (1,828g, 13,23mmol), và metyl iođua-D_3 (0,988ml, 15,87mmol, do IsoTec cung cấp) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 2-bromresoxinol (1,00g, 5,29mmol, do Chem Impex International cung cấp). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (3×40ml), các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (40g SiO_2 0% đến 20% EtOAc/hexan) tạo ra 2-bromo-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen (hợp chất 1.41, 1,06g, 4,75mmol, hiệu suất 90%) ở dạng rắn màu trắng.

Bước 2: 2-amino-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen, Ví dụ 1.42. ACN (10ml) và trans-N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,166ml, 1,72mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 25ml chứa 2-bromo-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen (Ví dụ 1.41, 960mg, 4,30mmol), 2,2,2-trifloaxetamit (973mg, 8,61mmol), kali cacbonat (2379mg, 17,21mmol), và iođua đồng(I) (164mg, 0,861mmol). Huyền phù màu xanh tươi được sục

argon trong thời gian 5 phút, sau đó bình này được lắp bộ ngưng làm mát bằng không khí và làm tăng nhiệt độ trong bể dầu 80°C và khuấy trong thời gian 16 giờ trong N_2. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, MeOH (5ml) và H_2O (5ml) được bổ sung vào, và phản ứng được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu 65°C trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và EtOAc (25ml) và nước (25ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chuyển sang phễu chiết và các lớp được tách. Lớp nước được chiết EtOAc (50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml), nước muối (100ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra amin ở dạng bọt màu nâu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (12g SiO_2, 0% đến 100% EtOAc:EtOH/heptan theo tỷ lệ 3:1) tạo ra 2-amino-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen (hợp chất 1.42, 400mg, 2,51mmol, hiệu suất 58%) ở dạng bọt màu nâu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 160,2 $(M+H)^+$.

2-isothioxyanato-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen, Ví dụ 1.4. 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (613mg, 2,64mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml chứa 2-amino-1,3-đi([$^2H_3$]metoxy)benzen (hợp chất 1.42, 400mg, 2,51mmol) trong DCM (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đến 10ml và được tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký cực nhanh (40g SiO_2, 20% đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất 1.4 (480mg, 2,39mmol, hiệu suất 95%) ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 7,15 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J=8,5 Hz, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 202,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.5: Điều chế 1,3-bis(điflometoxy)-2-isothioxyanatobenzen.



1.5

Bước 1: 2-bromo-1,3-bis(điflometoxy)benzen 1.51. DMF (10ml), xezi cacbonat (5,53g, 16,98mmol) và natri 2-clo-2,2-đifloaxetat (2,59g, 16,98mmol, do Aldrich cung cấp) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 2-bromresoxinol (1,07g, 5,66mmol, do Chem Impex International cung cấp). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu 100°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm

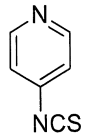
nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (25ml) và chiết bằng EtOAc (3×20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (40g SiO_2, 0% đến 20% EtOAc/hexan) tạo ra 2-bromo-1,3-bis(điflometoxy)benzen (hợp chất 1.51, 680mg, 2,35mmol, hiệu suất 41,6%) ở dạng dầu trong không màu.

Bước 2: 2,6-bis(điflometoxy)anilin 1.52. Iođua đồng(I) (54,0mg, 0,28mmol), natri azit (277mg, 4,26mmol), và (+)-natri l-ascorbat (56,2mg, 0,28mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 2-bromo-1,3-bis(điflometoxy)benzen (hợp chất 1.51, 410mg, 1,42mmol). EtOH (5ml) và nước (2ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển N_2 và được loại bỏ khí bằng Ar trong thời gian 10 phút. Trans-N,N'-đimetyl-1,2,xyclohexansđiamin (44,7µl, 0,28mmol) được bổ sung vào qua bơm phun, và huyền phù màu xanh được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng thành dung dịch nước amoni clorua bão hòa:amoni hyđroxit theo tỷ lệ 9:1 (50ml), và chiết bằng EtOAc (2×25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa:amoni hyđroxit theo tỷ lệ 9:1 (20ml), làm khô ($MgSO_4$), và cô để tạo ra dầu màu nâu (hợp chất 1.52), mà được sử dụng không cần tinh chế ở bước tiếp theo. Dầu nêu trên được hòa tan trong THF (5ml) và nước (2ml) và trimetylphosphin (dung dịch 1,0M trong THF, 1,4ml, 1,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển N_2 trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (25ml) và chiết bằng EtOAc (2×25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (12g SiO_2, 0% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra 2,6-bis(điflometoxy)anilin (hợp chất 1.52, 106mg, 0,47mmol, hiệu suất 33% sau 2 bước) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 226,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: 1,3-bis(điflometoxy)-2-isothioxyanatobenzen 1.5. 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (272mg, 1,17mmol, do Aldrich cung cấp) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 2,6-bis(điflometoxy)anilin (251mg, 1,12mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong thời

gian 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô để tạo ra chất rắn màu cam mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

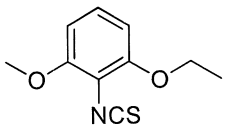
Ví dụ 1.6: Điều chế 4-isothioxyanatopyriđin.



1.6

4-isothioxyanatopyriđin, Ví dụ 1.6. 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (78mg, 0,34mmol, do Aldrich cung cấp) được bổ sung vào bình loại dung tích 20 ml chứa pyriđin-4-amin (30,0mg, 0,32mmol, do Aldrich cung cấp) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra chất rắn màu cam mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 137,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1.7: Điều chế 1-etoxy-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen.



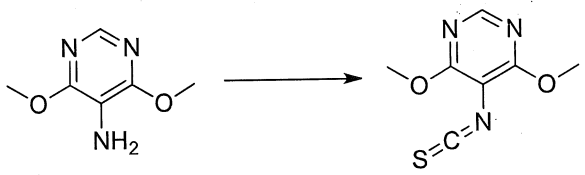
1.7

Bước 1: 1-etoxy-3-metoxy-2-nitrobenzen, Ví dụ 1.71. EtOH (1ml) và kali 2-metylpropan-2-olat (1,0M trong THF), 2,56ml, 2,56mmol) được bổ sung vào bình chứa 1-flo-3-metoxy-2-nitrobenzen (219mg, 1,28mmol, do Apollo Scientific cung cấp) trong N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 73 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (3×10ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (12g SiO_2, 0% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra 1-etoxy-3-metoxy-2-nitrobenzen ở dạng dầu màu nâu sáng mà được tách ở dạng hỗn hợp bao gồm sản phẩm mong muốn và sản phẩm phụ không mong muốn (mà chưa được xác định tính chất) theo tỷ lệ 2:1, hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-etoxy-6-metoxyanilin, Ví dụ 1.72. Bột sắt (142mg, 2,54mmol) và amoni clorua (27,1mg, 0,507mmol) được bổ sung vào 1-etoxy-3-metoxy-2-nitrobenzen (hợp chất 1.71). EtOH (8ml) và H_2O (0,8ml) được bổ sung vào, và bình này được bịt kín và làm tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Huyền phù này được lọc và dịch lọc này được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (12g SiO_2, 0% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra 2-etoxy-6-metoxyanilin (hợp chất 1.72) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 168,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: 1-etoxy-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen, Ví dụ 1.7. 1,1'-thiocarbonylbis(pyriđin-2(1H)-on) (118mg, 0,51mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml chứa 2-etoxy-6-metoxyanilin (85mg, 0,508mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu cam mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 210,2 $(M+H)^+$.

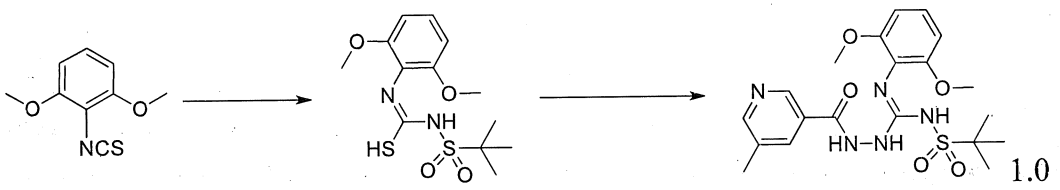
Ví dụ 1.8: Điều chế 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin.



1.8

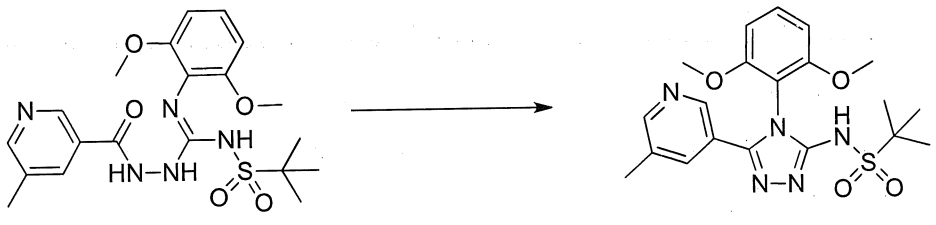
5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin, Ví dụ 1.8. Dung dịch chứa 4,6-đimetoxypyrimiđin-5-amin (do D-L Chiral chemicals cung cấp, 10g, 64,5mmol) trong DCM (75ml) được bổ sung nhỏ giọt qua phễu cấp liệu ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút vào dung dịch đã được khuấy chứa 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (14,97g, 64,5mmol) trong DCM khan (75ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế trên silicagel (0% đến 30% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất mong muốn 1.8 ở dạng rắn màu trắng (12,75g, 64,7mmol, hiệu suất 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 198,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 2.0: Điều chế 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin.



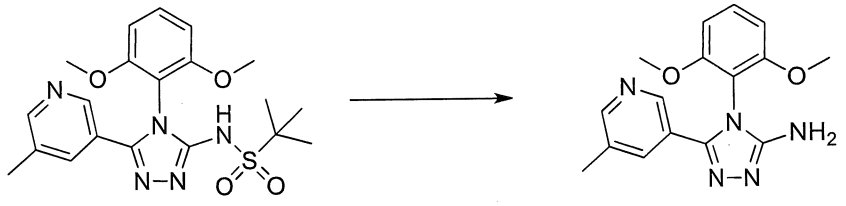
2.01 2.02

N-(tert-butylsulfonyl)-*N'*-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazin-1-carboximiđamit, Ví dụ 2.02. Xezi cacbonat (186g, 0,57mol, 1,3 đương lượng) được bổ sung thành 8 đến 10 phần vào dung dịch chứa *tert*-butylsulfonamit (63g, 0,46mol, 1,05 đương lượng) và 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (hợp chất 1.0, 86g, 0,44mol, 1 đương lượng) trong ACN (1,8l). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Việc tạo ra isothioure được xác nhận theo phương pháp LCMS và NMR. MS (ESI ion dương) m/z: 333,4 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,07 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 1,06 (br. s, 9H). 5-metylnicotinohyđrazit (70g, 0,46mol, 1,05 đương lượng) và bạc nitrat (149g, 0,88mol, 2 đương lượng) được bổ sung lần lượt thành 10 phần vào isothioure (lưu ý: việc bổ sung này tỏa nhiệt nhẹ). Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ. Tác nhân lọc có nhãn Celite® (2 trọng lượng) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút đến 15 phút. Hỗn hợp phản ứng lại được cho qua tác nhân lọc có nhãn Celite®. Sau khi rửa nút tác nhân lọc có nhãn Celite® bằng DCM và 5% MeOH trong DCM, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn màu đen, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột [SiO_2 (60 đến 120 mesh); bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm chất rửa giải (sản phẩm được rửa giải bằng 2% đến 5% MeOH trong DCM)] để tạo ra 160g hợp chất nêu ở đề mục 2.02 ở dạng rắn màu trắng (0,35mol, 80%). MS (ESI ion dương) m/z: $(M+H)^+$ = 450,7. MS (ESI ion âm) m/z: $(M-H)^+$ = 448,4. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (br. s, 1H), 9,09 (br. s, 1H), 8,91 - 8,53 (m, 3H), 8,14 - 7,97 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 3,75 - 3,72 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 9H).



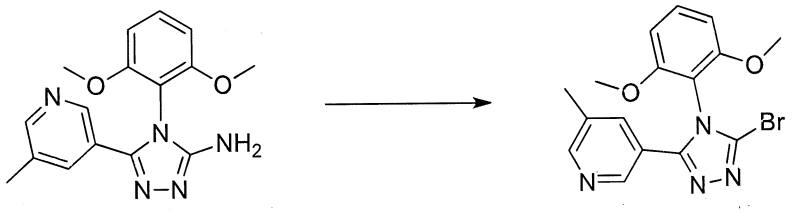
2.02 2.03

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfonamit, Ví dụ 2.03. TFA (136ml, 203g, 1,78mol, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(tert-butylsulfonyl)-*N'*-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazin-1-carboximiđamit (hợp chất 2.02, 160g, 0,35mol, 1 đương lượng) trong đioxan (800ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô và được đưa thẳng đến bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI ion dương) m/z: 431,8 $(M)^+$. ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (br. s, 1H), 8,47 (d, J = 1,35 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 0,69 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,49 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).



2.03 2.04

4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, Ví dụ 2.04. Anisol (115g, 1,06mol, 3 đương lượng) được bổ sung vào *N*-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 2.03, 153.0g, 0,36mol) trong TFA (nguyên chất, 760ml, 5 thể tích/trọng lượng), hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ qua đêm ở nhiệt độ 100°C (TFA sôi mạnh). Sau khi phản ứng hoàn thành, TFA được loại bỏ bằng cách sử dụng bơm chân không cao. Cặn được lấy với lượng tối thiểu nước đá và kiềm hóa đến độ pH=8 đến 9 bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ 10%. Các chất rắn mà tạo ra được lọc bằng cách sử dụng phễu Buchner, rửa bằng nước, ete và đietyl ete dầu mỏ. Chất rắn này được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 2.04 ở dạng rắn màu trắng (88g, 0,29mol, 82% cho hai bước). MS (ESI ion dương) m/z: 312,4 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 1,44 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 6,31 (br. s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

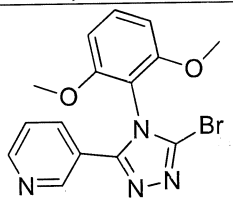


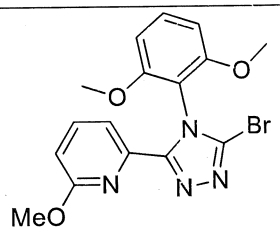
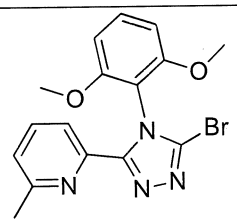
2.04 2.0

3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin, Ví dụ 2.0. Benzyltrietylamoni bromua (231g, 0,85mol, 3 đương lượng) và natri nitrit (390g, 5,65mol, 20 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin (Ví dụ 2.04, 88g, 0,28mol, 1 đương lượng) trong đibromometan (3,5l). Axit đicloaxetic (46ml, 73g, 0,66mol, 2 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ 0°C (nhiệt độ bên trong) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được nạp vào silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng 80% EtOAc trong ete dầu mỏ) để tạo ra 36g (0,09mol, 34%) hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt. MS (ESI ion dương) m/z: $(M+H)^+$ = 375,2. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (t, J = 0,56 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 0,68 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,48 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,33 (s, 3H). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 1,44 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 7,66 - 7,65 (m, 1H), 7,56 (t, J = 8,52 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,56 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

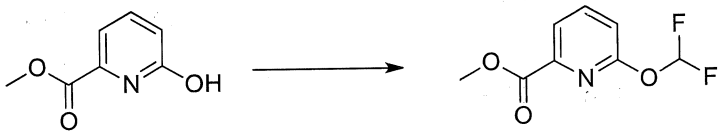
Các hợp chất trong Bảng dưới đây được tổng hợp bằng cách áp dụng quy trình nêu trong Ví dụ 2.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 2

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
2.1	Ví dụ 1.0, nicotinohyđrazit	 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyriđin. MS (ESI) m/z = 361,2.

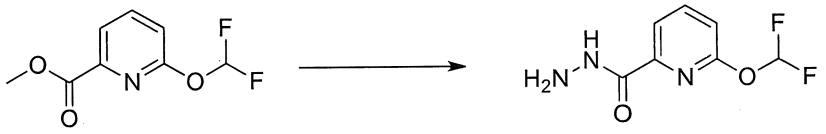
2.2	Ví dụ 1.0, 6-metoxypicolino-hyđrazit	 2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyriđin. MS (ESI) m/z = 391,0.
2.3	Ví dụ 1.0, 6-metylpicolino-hyđrazit	 2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metylpyriđin. MS (ESI) m/z =375,2.

Ví dụ 3.0: Điều chế 6-(điflometoxy)picolinohyđrazit.



3.01

Metyl 6-(điflometoxy)picolinat 3.01: Natri clođifloaxetat (0,603g, 3,96mmol), natri hyđroxit (0,046ml, 2,43mmol) và metyl 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carboxylat (0,303g, 1,98mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 10ml. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ và sau đó ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở dạng dầu màu trắng. Nguyên liệu thu được này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 3.01 (0,281g, 1,38mmol, hiệu suất 70%) ở dạng dầu màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 - 7,96 (m, 2H), 7,42 - 7,83 (m, 1H), 7,11 (dd, *J*= 8,02, 0,98 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 203,9 $(M+H)^+$.

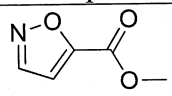
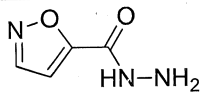
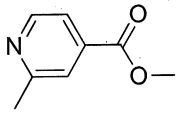
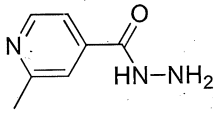
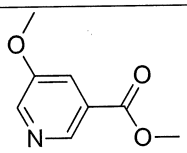
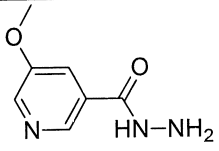


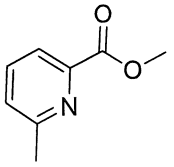
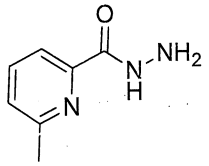
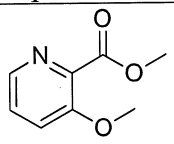
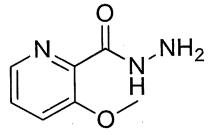
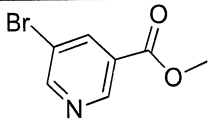
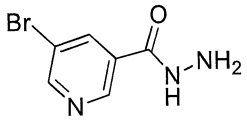
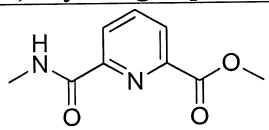
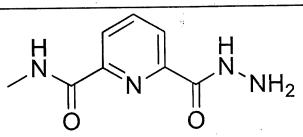
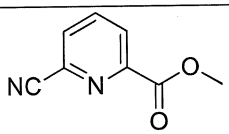
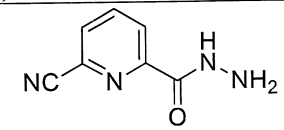
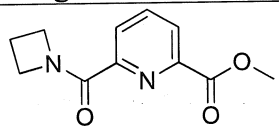
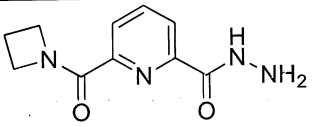
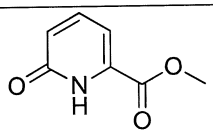
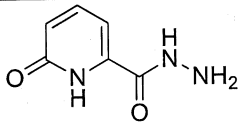
3.01 3.0

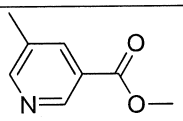
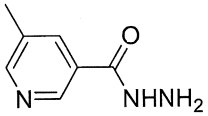
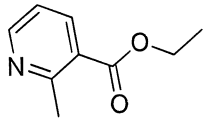
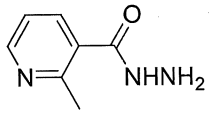
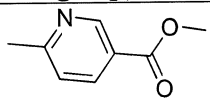
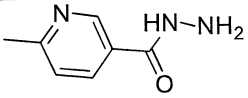
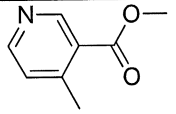
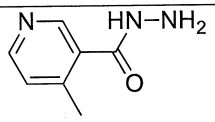
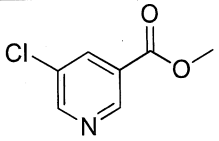
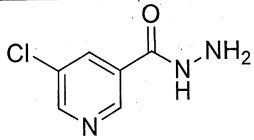
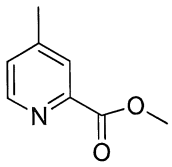
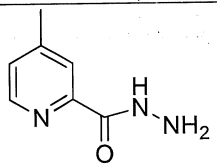
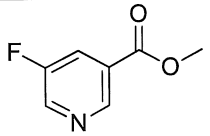
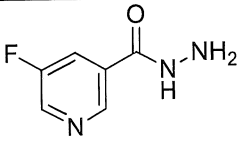
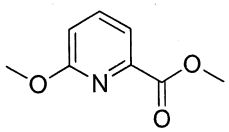
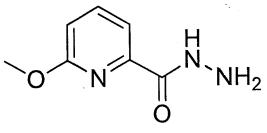
6-(điflometoxy)picolinohyđrazit, Ví dụ 3.0. Hyđrazin (0,047ml, 2,07mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 3.01 (0,280g, 1,38mmol) trong MeOH (9ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó hỗn hợp được cô trong chân không. Nước (10ml) được bổ sung vào cặn. Huyền phù màu trắng được làm đông lạnh nhờ bể đá khô/axeton và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 3.0 (0,280g, 1,38mmol, hiệu suất 100%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (dd, *J*= 8,12, 0,88 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*= 73,55 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*= 8,02 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=0,98 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 203,9 $(M+H)^+$.

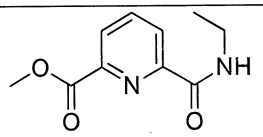
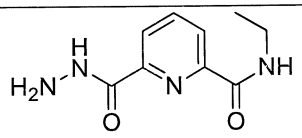
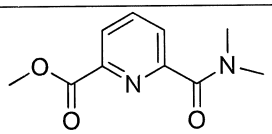
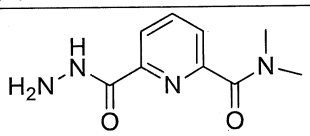
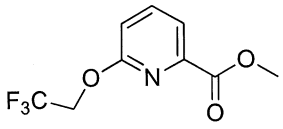
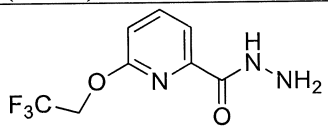
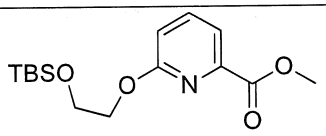
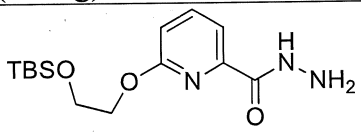
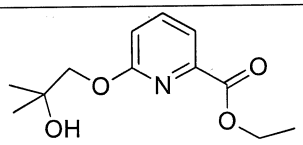
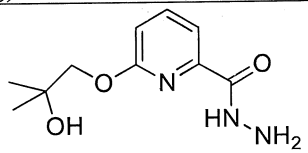
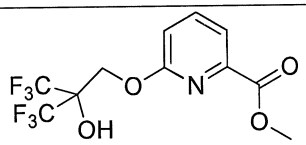
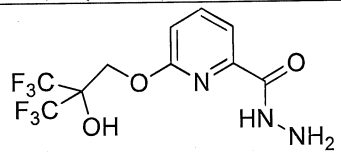
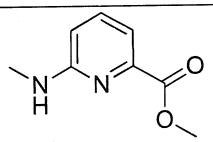
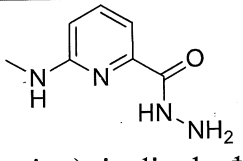
Các hợp chất trong Bảng 3 được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 3.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

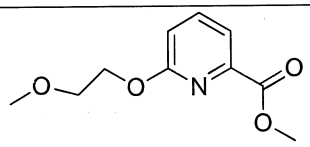
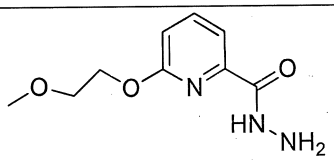
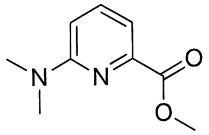
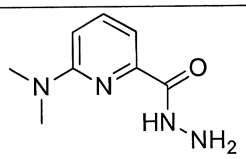
Bảng 3

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
3.1		 isoxazol-5-carbohyđrazit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1H). MS (ESI) m/z = 128,1.
3.2		 2-metylisonicotinohyđrazit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (1H, br. s), 7,57 (1H, br. s), 7,44 (1H, br. s), 2,53-2,75 (3H, s).
3.3	 do Matrix Scientific, Columbia, SC, Mỹ cung cấp	 5-metoxynicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 168,2 $(M+H)^+$.

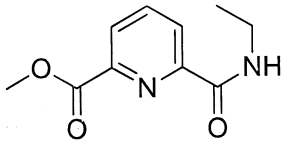
3.4	 do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ cung cấp	 6-metylpicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.5	 do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ cung cấp	 3-metoxypicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.
3.6	 do Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, Mỹ cung cấp	 5-bromnicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 215,8, 217,9 $(M+H)^+$.
3.7	 Ví dụ 3.53	 6-(hyđrazincarbonyl)-N-metylpicolinamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.8 hoặc 3.48	 do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ cung cấp trên thị trường	 6-xyanopicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 162,9 $(M+H)^+$.
3.9	 Ví dụ 3.54	 6-(azetiđin-1-carbonyl)picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 221,0 $(M+H)^+$.
3.10	 do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ cung cấp	 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carbohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 153,9 $(M+H)^+$.
3.11		

	 do VWR International, LLC cung cấp	 5-metylnicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.12	 (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp)	 2-metylnicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.13	 (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp)	 6-metylnicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.14	 (do Astatech, Inc. cung cấp)	 4-metylnicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.15	 (Ví dụ 3.38)	 5-clonicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 172,1 $(M+H)^+$.
3.16	 (do Sigma Aldrich cung cấp)	 4-metylpicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.
3.17	 (do Combi-Blocks Inc. cung cấp)	 5-flonicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 156,1 $(M+H)^+$.
3.18	 (do Sigma Aldrich cung cấp)	 6-metoxypicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.

3.19	 (Ví dụ 3.28)	 N-etyl-6-(hyđrazincarbonyl)picolinamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.
3.20	 (Ví dụ 3.29)	 6-(hyđrazincarbonyl)-N,N-đimetylpicolinamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.
3.21	 (Ví dụ 3.31)	 6-(2,2,2-trifloetoxy)picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 236,1 $(M+H)^+$.
3.22	 (Ví dụ 3.31)	 6-(2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)etoxy)-picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 312,2 $(M+H)^+$.
3.23	 (Ví dụ 3.34)	 6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 226,1 $(M+H)^+$.
3.24	 (Ví dụ 3.35)	 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl) propoxy)picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 334,0 $(M+H)^+$.
3.25	 (Ví dụ 3.36)	 6-(metylamino)picolinohyđrazit.

		LCMS-ESI (dương) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.
3.26	 (Ví dụ 3.33)	 6-(2-metoxyetoxy)picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 212,1 $(M+H)^+$.
3.27	 (Ví dụ 3.37)	 6-(đimetylamino)picolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 181,1 $(M+H)^+$.

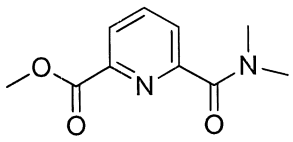
Ví dụ 3.28: Điều chế metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat.



3.28

Metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat, Ví dụ 3.28. *N*-[(Đimetylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyriđin-1-ylmetylen]-*N*-metylmetanaminium hexaflophosphat *N*-oxit (2,31g, 6,07mmol, do Oakwood Products, Inc. cung cấp) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thành nhiều phần vào hỗn hợp gồm axit 6-(metoxycarbonyl)pyriđin-2-carboxylic (0,74ml, 5,52mmol) (do Matrix Scientific cung cấp trên thị trường) và etanamin hyđroclorua (0,675g, 8,28mmol, do Fluka Chemie GmbH cung cấp) trong DMF (10ml), tiếp theo bổ sung N,N-điisopropyletylamin (1,921ml, 11,04mmol, do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được hấp thụ một cách trực tiếp vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (125g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,11g, 5,33mmol, hiệu suất 97%). LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

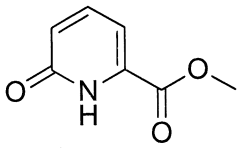
Ví dụ 3.29: Điều chế metyl 6-(đimetylcarbamoyl)picolinat.



3.29

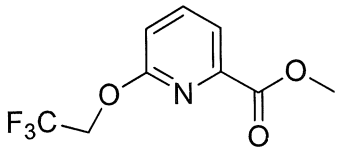
Metyl 6-(đimetylcarbamoyl)picolinat, Ví dụ 3.29. Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 3.28. LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3.30: Điều chế metyl 6-(2,2,2-trifloetoxy)picolinat.



3.31

Metyl 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carboxylat, Ví dụ 3.31. Thionyl clorua (7,82ml, 108mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù nguội chứa axit 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carboxylic (5,0g, 35,9mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) trong MeOH (100ml, 35,9mmol) trong bể nước đá/nước. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,6g, 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 154,1 $(M+H)^+$.

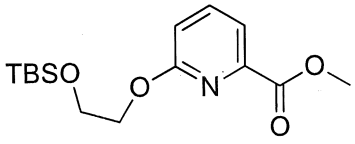


3,30

Metyl 6-(2,2,2-trifloetoxy)picolinat, Ví dụ 3.30. 1,1,1-triflo-2-iođoetan (2,74g, 13.06mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carboxylat (1,0g, 6,53mmol) (Ví dụ 3.31) và xezi cacbonat (3,19g, 9,80mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, 30ml nước được bổ sung vào, và dung dịch HCl 1N được dùng để trung hòa hỗn hợp này đến độ pH= ~5.

Sau đó, hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (50ml x 4). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng građien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra metyl 6-(2,2,2-trifloetoxy)picolinat (134mg, 9%). LCMS-ESI (dương) m/z: 236,1 $(M+H)^+$.

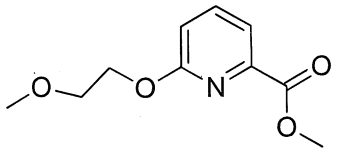
Ví dụ 3.32: Điều chế metyl 6-(2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)etoxy)picolinat.



3.32

Metyl 6-(2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)etoxy)picolinat, Ví dụ 3.32. Tert-butyl(2-iođoetoxy)đimetylsilan (2,80g, 9,80mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carboxylat (hợp chất 3.31, 1,0g, 6,53mmol) trong DMF (16,33ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, 100ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (4 x 100ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước (x 2) và nước muối (x 2), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng CombiFlash trên cột silicagel 120g bằng cách sử dụng građien EtOAc 0% đến 80% trong heptan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 3.32 (969mg, 47,6%). LCMS-ESI (dương) m/z: 312,1 $(M+H)^+$.

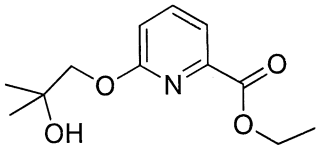
Ví dụ 3.33: Điều chế metyl 6-(2-metoxyetoxy)picolinat.



3.33

Metyl 6-(2-metoxyetoxy)picolinat, Ví dụ 3.33. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 3.32. LCMS-ESI (dương) m/z: 212.0 $(M+H)^+$.

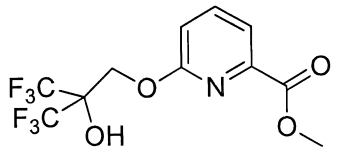
Ví dụ 3.34: Điều chế etyl 6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)picolinat.



3.34

Etyl 6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)picolinat, Ví dụ 3.34. Isobutylen oxit (0,32ml, 3,59mmol, do TCI America cung cấp) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm etyl 6-hyđroxypyriđin-2-carboxylat (0,41ml, 2,99mmol, do Matrix Scientific cung cấp) và xezi cacbonat (0,29ml, 3,59mmol) trong DMF (5,98ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được lọc và rửa bằng EtOAc (100ml). Dịch lọc được chuyển sang phễu chiết và rửa bằng nước (x2), nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc trong heptan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 3.34, 564mg, 79%). LCMS-ESI (dương) m/z: 240,1 $(M+H)^+$.

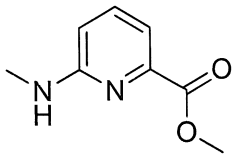
Ví dụ 3.35: Điều chế metyl 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)picolinat.



3.35

Metyl 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)picolinat, Ví dụ 3.35. 2,2-bis(triflometyl)oxiran (2,65ml, 14,69mmol, do Apollo Scientific Ltd. cung cấp) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp đã được khuấy gồm metyl 6-hyđroxypicolinat (hợp chất 3.31, 1,50g, 9,80mmol) và xezi cacbonat (4,79g, 14,69mmol) trong DMF (19,59ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước (x2) và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc trong heptan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 3.35, 1,13g, 34,6%). LCMS-ESI (dương) m/z: 334,0 $(M+H)^+$.

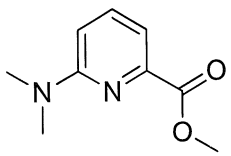
Ví dụ 3.36: Điều chế metyl 6-(metylamino)picolinat.



3.36

Metyl 6-(metylamino)picolinat, Ví dụ 3.36. Iođometan (1,52ml, 24,43mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 6-amino-2-picolinic (0,96ml, 9,77mmol, do Chem Impex International cung cấp) và xezi cacbonat (7,82ml, 97,7mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Hỗn hợp này được lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite® và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô, và cặn được tinh chế trên bằng cột sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc trong heptan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 3.36, 283mg, 27%). LCMS-ESI (dương) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.

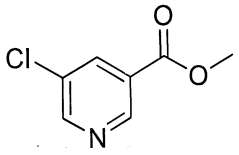
Ví dụ 3.37: Điều chế metyl 6-(đimetylamino)picolinat.



3.37

Metyl 6-(đimetylamino)picolinat, Ví dụ 3.37. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 3.36. LCMS-ESI (dương) m/z: 181,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3.38: Điều chế metyl 5-clonicotinat.

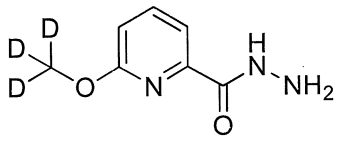


3.38

Metyl 5-clonicotinat, Ví dụ 3.38. Thionyl clorua (1,5ml, 20,55mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa axit 5-clonicotinic (0,68ml, 6,35mmol)

trong MeOH (8ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp này được cô và 50ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (4 x 50ml). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, nước, và nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Tác nhân làm khô được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong chân không và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 3.38, 698mg). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Ví dụ 3.40: Điều chế 6-([$^2H_3$]metoxy)picolinohyđrazit.



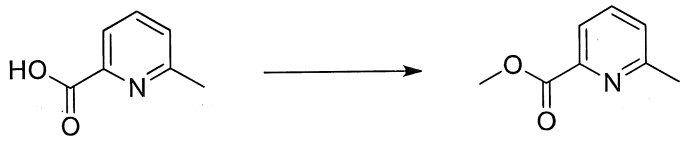
3.40

Bước 1: ([$^2H_3$]metyl)-6-([$^2H_3$]metoxy)picolinat 3.39. Metyl 6-clopicolinat (2,00g, 11,66mmol, do Matrix Scientific cung cấp), 1,4-đioxan, CD_3OD (5,31ml, 117mmol, do Aldrich cung cấp) và kali 2-metylpropan-2-olat (1,31g, 11,66mmol, do Aldrich cung cấp) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 25ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ, và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (20ml) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20ml) và chiết bằng EtOAc (2×25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (120g SiO_2, 0% đến 100% EtOAc/hexan) tạo ra ([$^2H_3$]metyl)-6-([$^2H_3$]metoxy)picolinat (hợp chất 3.39, 840mg, 4,85mmol, hiệu suất 41,6%) ở dạng rắn màu trắng.

Bước 2: 6-([$^2H_3$]metoxy)picolinohyđrazit 3.40. Hyđrazin (0,244ml, 7,76mmol) (khan) được bổ sung trong thời gian 1 phút vào dung dịch chứa ([$^2H_3$]metyl)-6-([$^2H_3$]-metoxy)picolinat (hợp chất 3.39, 840mg, 4,85mmol) trong MeOH (26ml) trong bể nước ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, chất rắn tạo ra được tạo huyền phù trong EtOAc (5ml), và huyền phù được lọc để gom chất rắn. Chất rắn được rửa bằng EtOAc (2x5ml) và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 3.40, 545mg, 3,20mmol, hiệu suất 66,0%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR

(300MHz, $CDCl_3$) δ 9,74 (br. s., 1H), 7,84 (dd, *J*=8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J*=8,3, 0,7 Hz, 1H), 4,56 (d, *J*=3,9 Hz, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 171,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3.42: Điều chế 6-metylpicolinohyđrazit.



3.41

Metyl 6-metylpicolinat 3.41: Axit 6-metylpicolinic (TCI, 5,35g, 39,0mmol) và MeOH (100ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Axit sulfuric đậm đặc (3,12ml, 58,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 48 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hầu hết dung môi được làm bay hơi. Cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (2 × 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để tạo ra 6-metylpicolinat (5,33g, 35,3mmol, hiệu suất 90%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. MS $(M+H)^+$ 152,0.

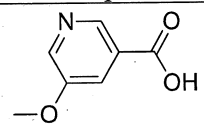
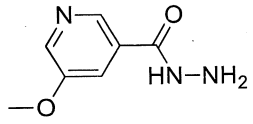
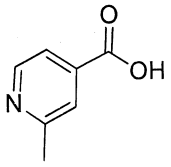
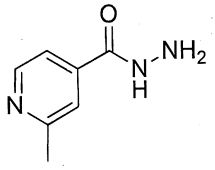
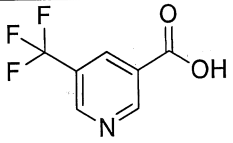
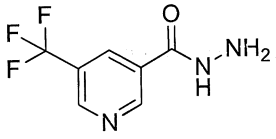
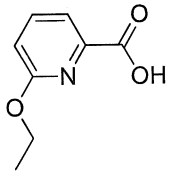
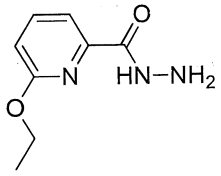
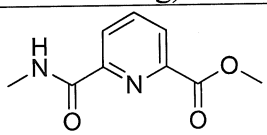
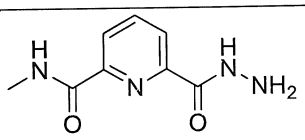
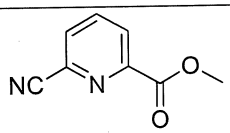
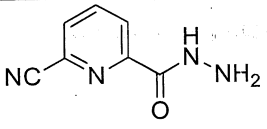


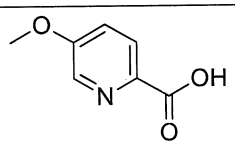
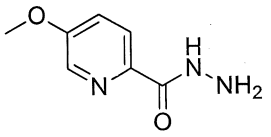
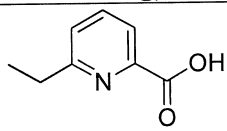
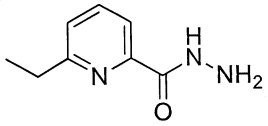
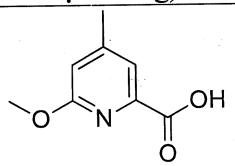
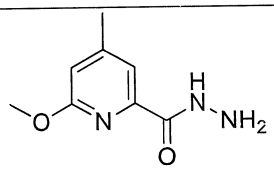
3.41 3.42

6-Metylpicolinohyđrazit 3.42. Hyđrazin (0,407ml, 12,95mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đã được khuấy chứa metyl 6-metylpicolinat (1,50g, 9,96mmol) trong MeOH (50ml) trong bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không. Chất rắn tạo ra được nghiền cùng với EtOAc và hexan và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,40g, 9,26mmol, hiệu suất 93%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 9,02 (br. s., 1H), 7,97 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,07 (br. s., 2H), 2,57 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 152,1 $(M+H)^+$.

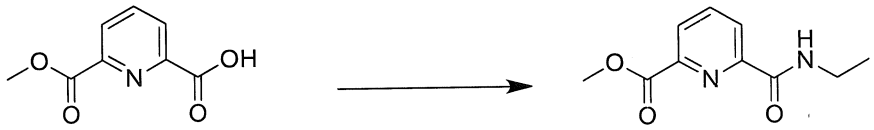
Các hợp chất trong Bảng 4 được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 3.42 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 4

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
3.43	 axit 5-metoxynicotinic (do Matrix Scientific cung cấp)	 5-metoxynicotinohyđrazit. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,93 (br. s., 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 4,56 (br. s., 2H), 3,87 (br. s., 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 168,1 $(M+H)^+$.
3.44	 (do Richmond Chemical Corp, Oak Brook, IL, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 2-metylisonicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 152,0 $(M+H)^+$.
3.45	 (do Apollo Scientific Ltd, Stockport, Cheshire, Anh cung cấp trên thị trường)	 5-(triflometyl)nicotinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 205,9 $(M+H)^+$.
3.46	 (do Matrix Scientific, Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 6-etoxypicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 182,0 $(M+H)^+$.
3.47	 (Ví dụ 3.53)	 6-(hyđrazincarbonyl)-N-metylpicolinamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.48 hoặc 3.8	 (do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ	 6-xyanopicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 162,9 $(M+H)^+$.

	cung cấp trên thị trường)	
3.49	 (do Ark Pharm Inc, Libertyville, IL, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 5-metoxypicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 167,9 $(M+H)^+$.
3.50	 (do Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 6-etylpicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 166,0 $(M+H)^+$.
3.51	 (do ACES Pharma, Inc, Princeton, NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 6-metoxy-4-metylpicolinohyđrazit. LCMS-ESI (dương) m/z: 182,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3.52: Điều chế metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat.



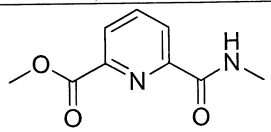
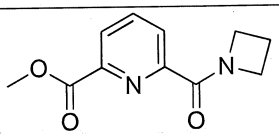
3.52

Metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat, Ví dụ 3.52. (1-[Bis(đimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyriđini 3-oxid hexaflophosphat) (2,31g, 6,07mmol, do Oakwood Products, Inc. West Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thành nhiều phần vào hỗn hợp gồm axit 6-(metoxycarbonyl)pyriđin-2-carboxylic (0,735ml, 5,52mmol, do Matrix Scientific, Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường) và etanamin hyđroclorua (0,675g, 8,28mmol, do Fluka, Buchs, St. Gallen, Thụy sĩ cung cấp trên thị trường) trong DMF (10ml), tiếp theo bổ sung N,N-điisopropyl-etylamin (1,92ml, 11,04mmol, do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên

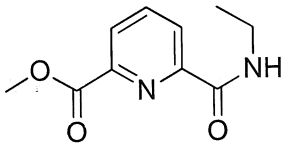
thị trường) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được hấp thụ một cách trực tiếp vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột thông qua cột silicagel Redi-Sep đã đóng gói trước (125g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat (1,11g, 5,33mmol, hiệu suất 97%). LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất trong Bảng dưới đây 5 được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 3.52 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 5

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
3.53	Metylamin hyđroclorua (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 Metyl 6-(metylcarbamoyl)picolinat. LCMS-ESI (dương) m/z: 195,1 $(M+H)^+$.
3.54	Azetiđin (do Acros Organic, NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 Metyl 6-(azetiđin-1-carbonyl)picolinat. LCMS-ESI (dương) m/z: 221,1 $(M+H)^+$.

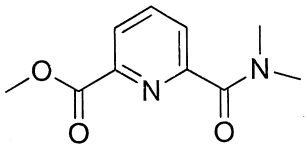
Ví dụ 3.55: Điều chế metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat.



3.55

Metyl 6-(etylcarbamoyl)picolinat, Ví dụ 3.55. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 3.52. LCMS-ESI (dương) m/z: 209,1 $(M+H)^+$.

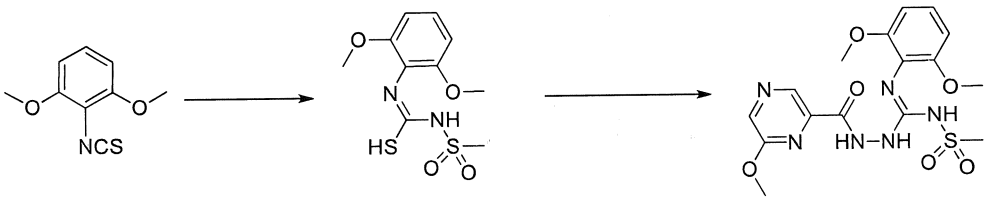
Ví dụ 3.56: Điều chế metyl 6-(đimetylcarbamoyl)picolinat.



3.56

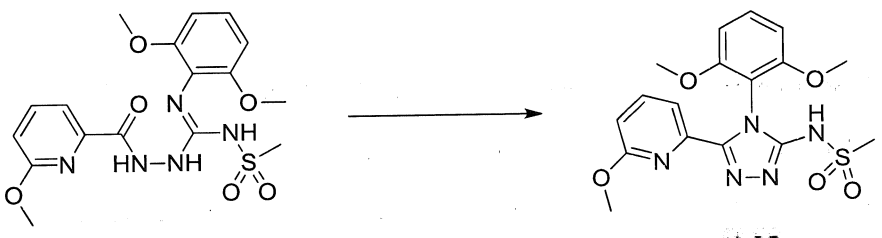
Metyl 6-(đimetylcarbamoyl)picolinat, Ví dụ 3.56. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 3.52. LCMS-ESI (dương): 209,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4.0: Điều chế N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit.



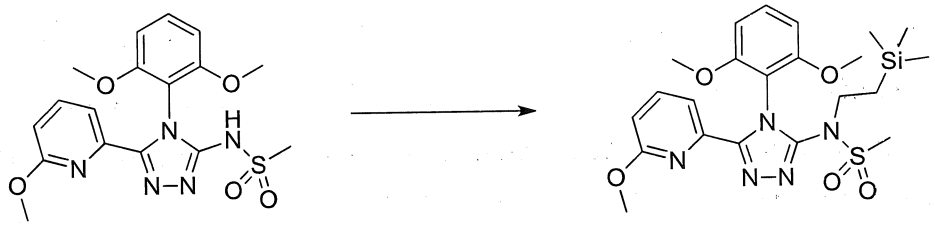
1.0 4.01

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)-N-(metylsulfonyl)hyđraz-incarboximiđamit, Ví dụ 4.01. Xezi cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 2-iso-thioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0, 3,83g, 19,62mmol) và metansulfonamit (1,96g, 20,60mmol) trong ACN (98ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trong N_2. Hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (Ví dụ 3.18, 3,44g, 20,60mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này một lần, tiếp theo là nitrat bạc(I) (6,66g, 39,2mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Nguyên liệu này thu được được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký bằng cột silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 15% MeOH trong DCM, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4.01 (3,83g, 9,04mmol, hiệu suất 46%) ở dạng rắn màu vàng. LCMS-ESI (âm) m/z: 448,4 $(M-H)^+$.



4.01 4.02

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-metansulfonamit, Ví dụ 4.02): TFA (3,35ml, 45,1mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)-N-(metylsulfonyl)hyđrazinca-rboximiđamit (3,82g, 9,02mmol, Ví dụ 4.01) trong 1,4-đioxan (45ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa DCM (100ml) và dung dịch (nước) $NaHCO_3$ bão hòa (100ml). Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm, mà được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký bằng cột silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 50% B/A (B = 26% EtOH trong EtOAc, A = DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4.02 (2,98g, 7,35mmol, hiệu suất 81%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,34 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,31, 7,53 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=7,43, 0,59 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,22, 0,59 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,41 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 406,2 $(M+H)^+$.

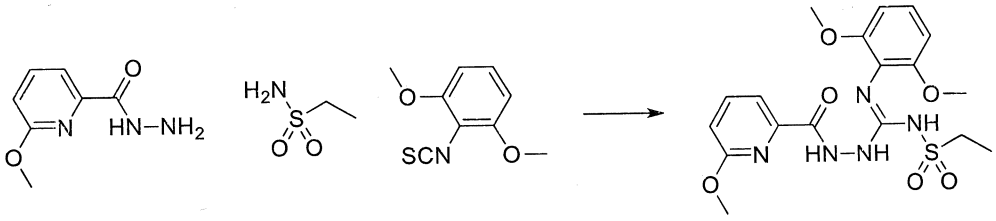


4.02 4.0

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit, Ví dụ 4.0. Hợp chất N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit 4.02 (2,86g, 7,05mmol) được cho đồng sôi với toluen và sau đó được tạo huyền phù trong toluen (35ml). 2-(trimetylsilyl)etanol (2,022ml, 14,11mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và N_2 được sục qua dung dịch trong thời gian 3 phút. Xyanometylentributyl-phosphoran (3,06ml, 12,70mmol) được bổ sung vào và N_2 lại được sục qua dung dịch trong thời gian 2 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hấp thụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước

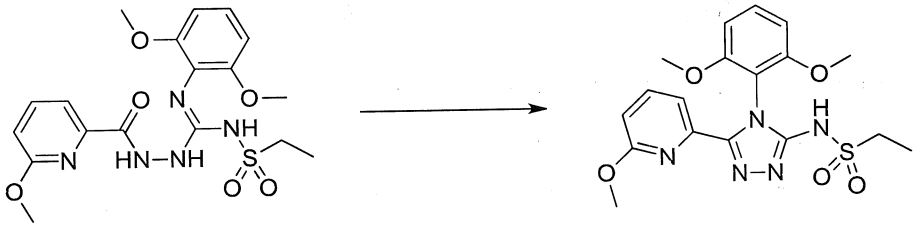
Redi-Sep (330g), rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4.0 (3,07g, 6,07mmol, hiệu suất 86%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=8,12, 0,88 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 4,34 - 4,40 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,27 - 1,38 (m, 2H), 0,09 - 0,12 (m, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5.0: Điều chế N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit.



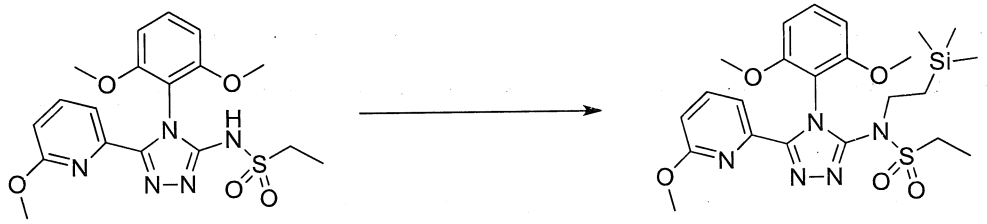
1.0 5.01

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)-N-(metylsulfonyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 5.01. Xezi cacbonat (8,46g, 26.0mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0, 3,90g, 20,0mmol) và etyl sulfonamit (1,81ml, 21,0mmol) trong ACN (100ml) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian nghỉ cuối tuần. 6-metoxypicolinohyđrazit (3,51g, 21,0mmol) được bổ sung một lần vào hỗn hợp này, tiếp theo là nitrat bạc(I) (6,79g, 40,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Nguyên liệu này thu được được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (40g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% B/A (B = 15% MeOH/DCM, A = DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5.01 (8,22g, 18,8mmol, hiệu suất 94%) ở dạng bột màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 438,2 $(M+H)^+$.



5.01 5.02

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-etansulfonamit, Ví dụ 5.02. TFA (6,1ml, 82mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(etylsulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)hyđrazincarboximiđ-amit 5.01 (7,18g, 16,4mmol) trong 1,4-đioxan (80ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Dung môi và TFA được loại bỏ càng nhiều càng tốt trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ 50°C. Cặn được phân bố giữa DCM (200ml) và nước (200ml), và độ pH được điều chỉnh đến 7~8 bằng cách bổ sung dung dịch (nước) $NaHCO_3$ bão hòa vào. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (330g), rửa giải bằng građien 0% đến 50% B/A (B = 23% EtOH trong EtOAc, A = DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5.02 (6,47g, 15,4mmol, hiệu suất 94%) ở dạng bột màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,31, 7,53 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=7,43, 0,59 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,51 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=8,31, 0,68 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,61 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,88 (q, J=7,30 Hz, 2H), 1,13 (t, J=7,34 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 420,2 $(M+H)^+$.

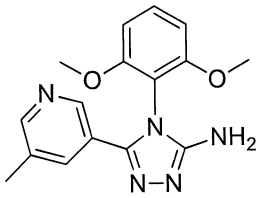


5.02 5.0

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 5.0. N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit 5.02 (7,36g, 17,6mmol) được cho đồng sôi với toluen và tạo huyền phù trong toluen (88ml). 2-(trimetylsilyl)etanol (5,03ml, 35,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được sục nitơ khí trong thời gian 3 phút. Sau đó, xyanometylentributyl-phosphoran (7,62ml, 31,6mmol) được bổ sung vào và phản ứng được sục nitơ thêm trong thời gian 2 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh

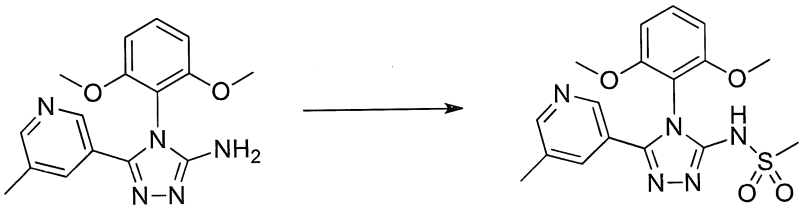
chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (330g), rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5.0 (7,90g, 15,2mmol, hiệu suất 87%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 7,35 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=8,12, 0,88 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 4,38 - 4,45 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 2,72 (q, *J*=7,24 Hz, 2H), 1,32 - 1,38 (m, 2H), 1,01 (t, *J*=7,34 Hz, 3H), 0,09 - 0,12 (m, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 520,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 6.0: Điều chế N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit.



6.01

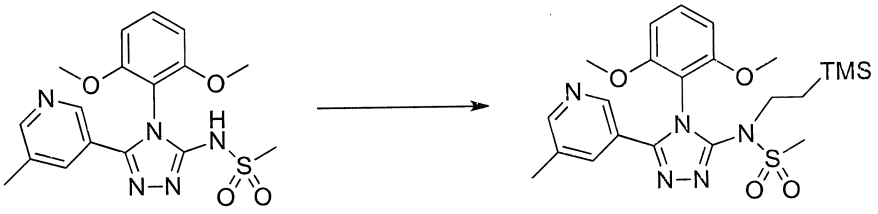
4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, Ví dụ 6,01. Hợp chất theo Ví dụ 6.01 được điều chế theo cách tương tự cách nêu trong Ví dụ 2.04, bằng cách sử dụng 5-metylnicotinohyđrazit (do Apollo scientific cung cấp trên thị trường),



6.01 6.02

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit, Ví dụ 6.02. Hợp chất 6.01 (2,09g, 6,71mmol) trong THF (48ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Kali tert-butoxit (dung dịch 1,0M trong THF, 14,77ml, 14,77mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và khuấy trong N_2. Hỗn hợp phản ứng chuyển thành dung dịch màu nâu. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 15 phút và metansulfonyl clorua (0,571ml, 7,38mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3,5 giờ và phân tích

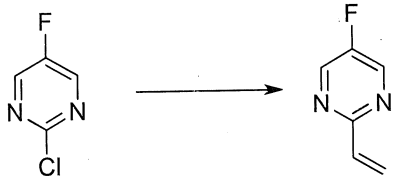
LCMS chỉ thị phản ứng gần như hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Chất rắn màu trắng không hòa tan được tách bằng cách lọc và được thấy là sản phẩm mong muốn. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ở dạng rắn màu vàng nhạt. Hai phần của sản phẩm được kết hợp để tạo ra hợp chất 6.02 (1,5g, 3,85mmol, hiệu suất 57,4%) ở dạng rắn màu vàng nhạt, mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS-ESI (dương), m/z: 390,2 $(M+H)^+$.



6.02 6.0

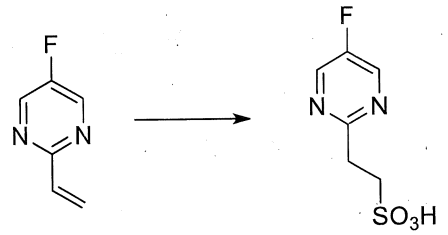
N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit, Ví dụ 6.0. Hợp chất 6.02 (1,5g, 3,85mmol) được cho đồng sôi với toluen và sau đó được tạo huyền phù trong toluen (30ml). 2-(Trimetylsilyl)etanol (1,10ml, 7,70mmol) và xyanometylentributyl-phosphoran (1,67ml, 6,93mmol) được bổ sung vào trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6.0 (1,4g, 2,86mmol, hiệu suất 74%) ở dạng rắn màu vàng. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J*=1,47 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (t, *J*=8,39 Hz, 1H), 6,49 (d, *J*=8,31 Hz, 2H), 4,17 - 4,23 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,16 - 2,19 (m, 3H), 1,14 - 1,26 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). LCMS-ESI (dương), m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7.0: Điều chế 2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonamit.



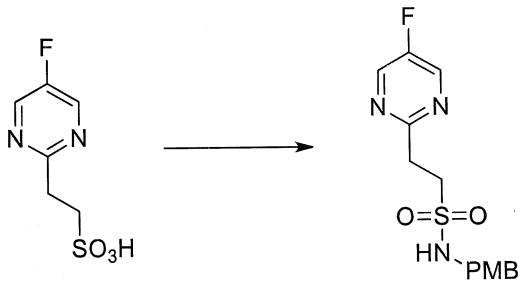
7.01

5-flo-2-vinylpyrimiđin, Ví dụ 7.01. Tributyl(vinyl) thiếc (31,1g, 98,09mmol) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-5-flopyrimiđin (10,0g, 75,46mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) trong DMF (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2 trong thời gian 5 phút và $Pd(PPh_3)_4$ (2,62g, 2,26mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ khí tiếp bằng N_2 trong thời gian 5 phút và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường và được tôi bằng nước (100ml). Lớp nước được chiết bằng đietyl ete (2 x 100ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để nhận được sản phẩm ban đầu mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (cột Redisep 120g; giải hấp: 6% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất 7.01 (8,0g, 85,1%) ở dạng dầu. MS (ESI, ion có điện tích dương) m/z: 125,1. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 – 8,49 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 17,4, 10,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,6 Hz, 1H).



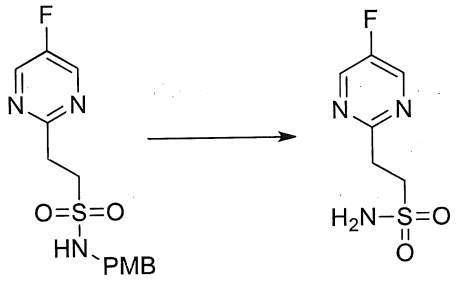
7.01 7.02

Axit 2-(5-flopyrimiđin-2-yl) etansulfonic, Ví dụ 7.02. Dung dịch chứa hợp chất 7.01 (20.0g, 16,12mmol) trong dung dịch nước $NaHSO_3$ bão hòa (80ml) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (120g Redisep giải hấp: 4% đến 10% H_2O trong ACN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 7.02 (16,0g, 47,9%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 – 8,73 (m, 2H), 3,17 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,2 Hz, 2H).



7.02 7.03

2-(5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-metoxybenzyl)etansulfonamit, Ví dụ 7.03. Oxalyl clorua (29,4g, 231,8mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất 7.02 (16,0g, 77,30mmol) trong DCM (385ml), tiếp theo là DMF (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được cho đồng sôi với xyclopentylmetyl ete để loại bỏ lượng vết của oxalyl clorua. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (385ml), làm lạnh đến 0°C và 4-metoxybenzylamin (31,8g, 231,88mmol), tiếp theo là TEA (39,1g, 386,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (500ml). Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 400ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (1000ml), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được nguyên liệu ban đầu mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silicagel, 100 đến 200 mesh; giải hấp 55% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 7.03 (13,5g, 53,5%) ở dạng chất rắn màu vàng đục. MS (ESI, ion có điện tích dương) m/z: 326,1.

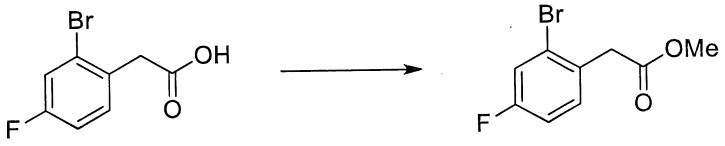


7.03 7.0

2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 7.0. TFA (207ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất 7.03 (13,5g, 41,41mmol) trong DCM (46ml).

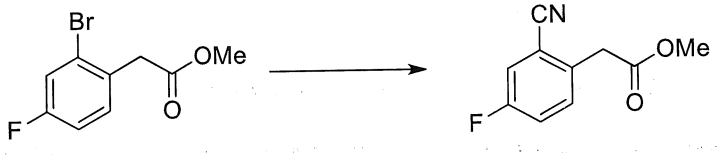
Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra cặn mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (giải hấp: 65% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 7.0 (5,3g, 62,5%) ở dạng chất rắn màu vàng đục. MS (ESI, ion có điện tích dương) m/z: 206,0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 3,54 – 3,48 (m, 2H), 3,24-3,20 (s, 2H).

Ví dụ 8.0: Điều chế 2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonamit.



8.01

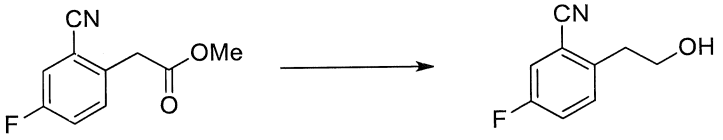
Metyl 2-(2-bromo-4-florophenyl) axetat, Ví dụ 8.01. Thionyl clorua (23,5ml, 0,32mol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa axit 2-bromo-4-florophenyl axetic (do Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ cung cấp trên thị trường) (25,0g, 0,11mol) trong MeOH (100ml). Sau đó, hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và nước. Các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 8.01 (26g, 100%), mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).



8.01 8.02

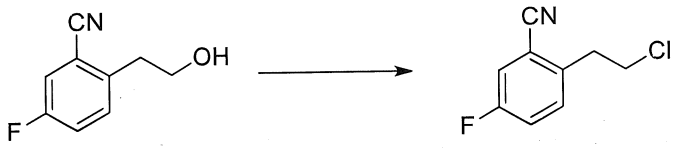
Metyl 2-(2-xyano-4-florophenyl) axetat, Ví dụ 8.02. Xyanua kẽm (5,7g, 0,049mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 8.01 (8,0g, 0,032mol) trong đimetyl axetamit (60ml). Tiếp đó, bình này được loại bỏ khí bằng argon và bis-(tri-tert-butylphosphin)paladi (1,7g, 0,003mol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 18 giờ trong ống nghiệm đã được bịt kín. Sau

đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulphat và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel và 20% đến 25% EtOAc và hexan làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8.02 (5,4g, 86%) ở dạng lỏng màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,91–7,81 (m, 1H), 7,68–7,51 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,65 (s, 3H). MS-ESI (ÂM) m/z: 192,2 $(M-H)^-$.



8.02 8.03

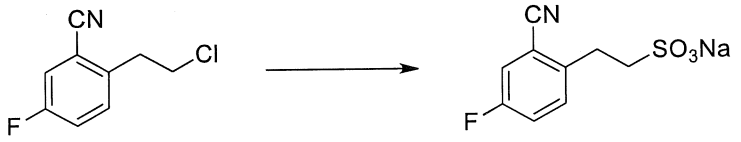
5-flo-2-(2-hyđroxyetyl)benzonitril, Ví dụ 8.03. $LiBH_4$ (1,20g, 0,055mol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 8.02 (5,3g, 0,027mol) trong THF (60ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được tôi bằng nước. Dung môi được làm bay hơi để thu được nguyên liệu ban đầu mà được pha loãng tiếp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm, mà được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel và 15% đến 20% EtOAc trong hexan làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8.03 (3,1g, 67%) ở dạng lỏng màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 10,6, 8,0 Hz, 2H), 4,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,9, 6,5 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H).



8.03 8.04

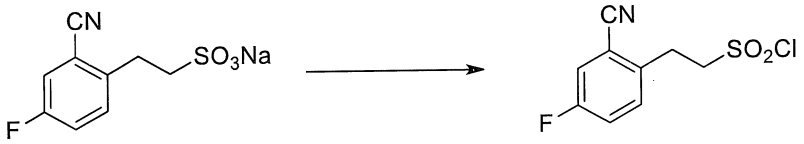
2-(2-cloroetyl)-5-flobenzonitril, Ví dụ 8.04. Thionyl clorua (6,6ml, 0,091mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 8.03 (3,0g, 0,018mol) trong DCM (50ml), tiếp theo là DMF (4 giọt) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 55°C trong thời gian 7 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương

pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được sản phẩm ban đầu, mà được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8.04 (3,0g, 90%) ở dạng lỏng màu nâu mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,81-7,84 (dd, J =2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 3,90-3,94 (t, J = 6,8 Hz, 13,6 Hz, 2H), 3,22-3,25 (t, J= 6,8 Hz, 13,2 Hz, 2H). MS-ESI (âm) m/z: 182,0 $(M-H)^-$.



8.04 8.05

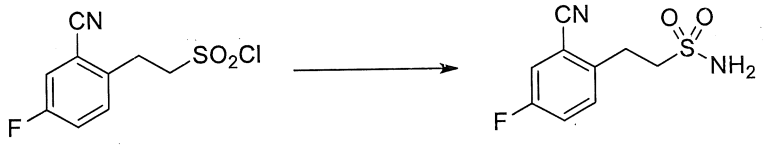
Natri 2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonat, Ví dụ 8.05. Natri sulfit (3,1g, 0,024mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 8.04 (3,0g, 0,016mol) trong H_2O (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để thu được nguyên liệu ban đầu, mà được khuấy tiếp bằng EtOAc và lọc để thu được hợp chất 8.05 (5,8g) ở dạng rắn màu trắng đục, mà được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,74-7,76 (dd, J =2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,55(m, 2H), 3,05-3,09 (t, J = 8 Hz, 16,4 Hz, 2H), 2,69-2,74 (t, J= 8,4 Hz, 16,4 Hz, 2H). MS-ESI (âm) m/z: 228.0 $(M-H)^-$.



8.05 8.06

2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonyl clorua, Ví dụ 8.06. Thionyl clorua (2,5ml, 0,035mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 8.05 (5,8g) trong benzen (50ml), tiếp theo là DMF (3 giọt) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 25°C, rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục 8.06 (3,4g, 84% sau hai bước) ở

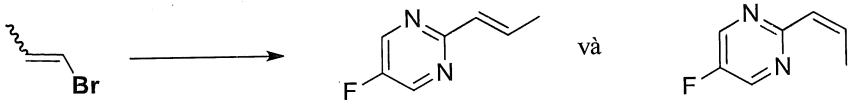
dạng rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 3,56 – 3,53 (m, 2H). MS-ESI (âm) m/z: 245,9 $(M-H)^-$.



8.06 8.0

2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonamit, Ví dụ 8.0. Hợp chất 8.06 (1,42g, 5,73mmol) được bổ sung thành nhiều phần ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm dung dịch nước amoniac (10ml, 77mmol) và DCM (30ml, 468mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 2 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch HCl đậm đặc, và sau đó được chiết bằng DCM. Chiết phẩm được rửa bằng nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa hai lần, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 8.0 (1,1g, 4,82mmol, hiệu suất 84%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 229,1 $(M+H)^+$.

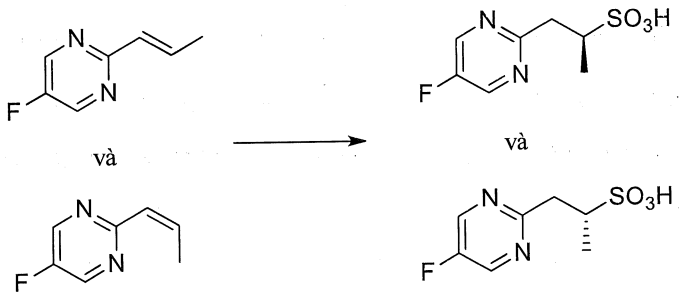
Ví dụ 9.0: Điều chế (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



9.01

(E)-5-flo-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin và (Z)-5-flo-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin, Ví dụ 9.01. 1 đến 2 tinh thể iot được bổ sung trong các điều kiện khan vào các thành phần chuyển hóa magie (9,0g, 371,9mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 phút trong điều kiện áp suất giảm để hoạt hóa magie. Sau đó, bình này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và THF (370ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được nâng nhiệt độ lên đến 65°C, (Z/E)-1-bromo-1-propen (45g, 371,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ trong khí quyển nitơ. Tiếp đó, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chuyển sang bể làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, kẽm clorua (1M trong đietyl ete,

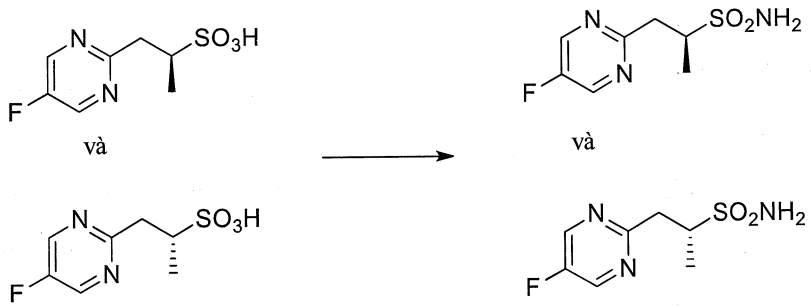
283ml, 283mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 10 phút. Nhiệt độ bên trong phản ứng được giữ trong khoảng ~10°C đến 15°C trong quá trình bổ sung, và chất phản ứng kẽm hữu cơ tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Trong một bình đáy tròn riêng, dung dịch chứa 2-clo-5-flopyrimiđin (do Novochemy, Jupiter, FL, Mỹ cung cấp trên thị trường) (25g, 189mmol), S-phos (7,7g, 18,8mmol) và paladi (II) axetat (2,1g, 9,4mmol) trong THF (38ml) được loại bỏ khí bằng nitơ khí trong thời gian 5 phút. Sau đó, chất phản ứng kẽm hữu cơ được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 12 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (50ml) và axit hóa bằng dung dịch axit clohyđric 1N (700ml, độ pH ~2). Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng đietyl ete (2 x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 20°C đến thể tích khoảng 50ml, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.



9.01 9.02

Axit (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonic và axit (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonic, Ví dụ 9.02. Dung dịch nước chứa natri bisulfit (19,6g, 188,6mmol trong 100ml H_2O) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 9.01 (188,6mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 20 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (theo dõi được theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp này được axit hóa đến độ pH=1 bằng dung dịch HCl đậm đặc (10ml). Lớp nước được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm ban đầu mà được tạo huyền phù trong EtOH (250ml). Sản phẩm thu được bằng cách đó được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu, lọc nóng, và rửa bằng EtOH nóng (100ml). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu, mà được kết tinh ra khỏi IPA (50ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 9.02 (20g, 48%) ở dạng rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ

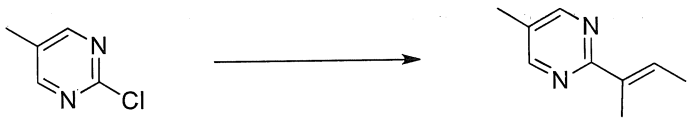
8,69 (s, 2H), 3,47 (td, J = 9,8, 8,2, 4,0 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 16,1, 10,2 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS-ESI (âm) m/z: 118,9 $(M-H)^-$.



9.02 9.0

(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 9.0. Dung dịch chứa hợp chất 9.02 (80g, 360mmol) trong thionyl clorua (268ml, 3600mmol) được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất sulfonyl clorua, mà được cho đồng sôi với toluen (3 x 300ml). Cặn được pha loãng bằng DCM (1,0l) và khí amoniac được sục qua dung dịch trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite® và đệm này được rửa bằng DCM (100ml) và EtOAc (100ml). dịch lọc kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silicagel, giải hấp 0% đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 9.0 (43g, 54%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 15,4, 11,1 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 220,0 $(M+H)^+$.

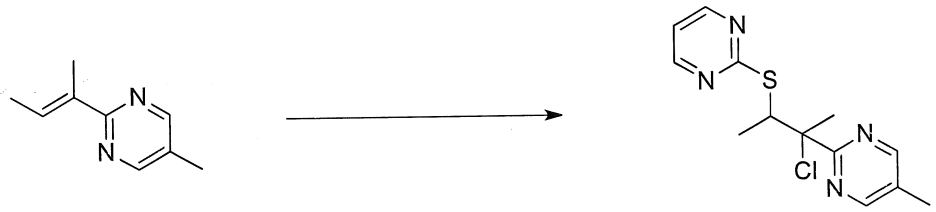
Ví dụ 10.0: Điều chế hợp chất theo Ví dụ (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



10.01

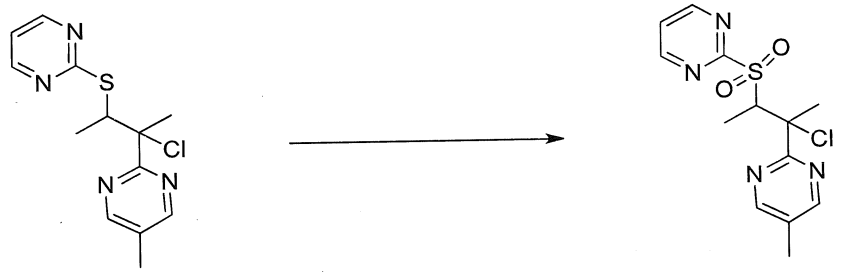
(E)-2-(but-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin, Ví dụ 10.01. 2-clo-5-metyl-pyrimiđin (18ml, 151mmol), kali (Z)-but-2-en-2-yltrifloborat (do Sigma Aldrich cung cấp, 31g,

191mmol), trixyclohexylphosphin (8,5g, 30,2mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (13,82g, 15,09mmol) được bổ sung vào bình, mà sau đó được loại khí và nạp đầy lại bằng nitơ. 1,4-đioxan (252ml) và dung dịch nước kali phosphat triaxit (37,5ml, 453mmol) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Cặn được lọc qua nút silicagel, sau đó nạp vào silicagel (0% đến 20% EtOAc trong heptan) để tạo ra (E)-2-(but-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin 10.01 (19g, 125mmol, hiệu suất 83%).



10.01 10.02

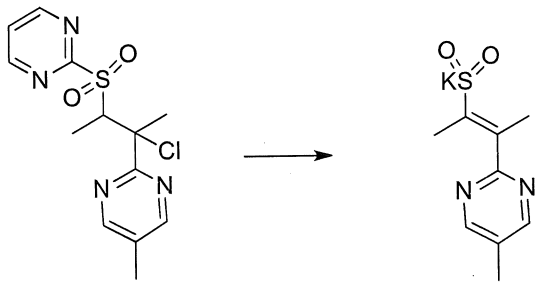
2-(2-clo-3-(pyrimiđin-2-ylthio)butan-2-yl)-5-flopyrimiđin, Ví dụ 10.02. Sulfuryl clorua (10,73ml, 132mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa pyrimiđin-2-thiol (14,8g, 132mmol) trong DCM (440ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và 1 giờ nữa ở nhiệt độ 23°C. (*E*)-2-(but-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin 10.01 (20g, 132mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng đục, và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp này để trung hòa hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên silicagel với 0% đến 25% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn 2-(2-clo-3-(pyrimiđin-2-ylthio)butan-2-yl)-5-flopyrimiđin 10.02 (30g, hiệu suất 76%).



10.02 10.03

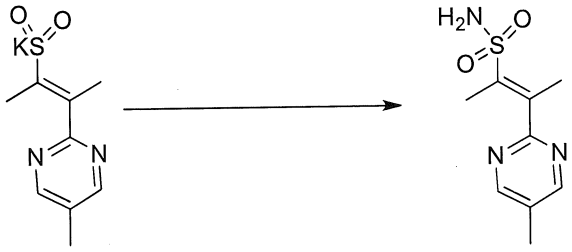
2-(2-clo-3-(pyrimiđin-2-ylsulfonyl)butan-2-yl)-5-metylpyrimiđin, Ví dụ 10.03. Axit meta-cloperoxybenzoic (45,0g, 201mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-

clo-3-(pyrimiđin-2-ylthio)butan-2-yl)-5-metylpyrimiđin 10.02 (30g, 100mmol) trong DCM (201ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và dung dịch nước natri bicacbonat và natri thiosulfat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn 2-(2-clo-3-(pyrimiđin-2-ylsulfonyl)-butan-2-yl)-5-metylpyrimiđin 10.03 (33,2g, 100mmol, hiệu suất 100%).



10.03 10.04

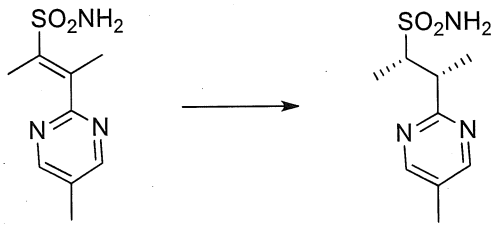
Kali (E)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfinat, Ví dụ 10.04. Kali cacbonat (27,6g, 200mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-clo-3-(pyrimiđin-2-ylsulfonyl)butan-2-yl)-5-flopyrimiđin 10.03 (33g, 100mmol) trong MeOH (249ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn kali (*E*)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfinat 10.04 (21,57g, hiệu suất 100%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.



10.04 10.05

(E)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit, Ví dụ 10.05. Kali axetat (5,30ml, 85mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa kali (*E*)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-but-2-en-2-sulfinat (Ví dụ 10.04, 21,57g, 85mmol) trong nước (424ml, 85mmol), tiếp theo là axit amiđoperoxymonosulfuric (19,18g, 170mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc

và cô trong chân không. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (E)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit 10.05 (12g, hiệu suất 61%).

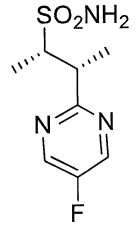


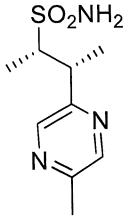
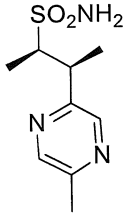
10.05 10.0

(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 10.0. Kẽm triflometansulfonat (0,314g, 0,865mmol), (*r*)-(-)-4,12-bis(điphenylphosphino)[2,2]paraxyclophan(1,5-xyclooctađien)rođi tetrafluroborat (do strem chemicals cung cấp, 0,151g, 0,173mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (*E*)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit 10.05 (1,0g, 4,32mmol) trong EtOH (10,81ml), tiếp theo là hyđro (8,72mg, 4,32mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 10.0 (0,65g, hiệu suất 64%). Nước cái được cô trong chân không và nguyên liệu được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/EtOH (theo tỷ lệ 3/1) trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn không màu. Mức độ dư đồng phân đối đối ảnh (ee) của nguyên liệu được làm tăng, thông qua việc kết tinh lại khỏi EtOH đến mức dư chất đồng phân đối ảnh >99%. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 2,25 (s,H 3H), 3,60 - 3,79 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 8,61 (s, 2H). MS ESI (dương) m/z: 230,2 $(M+H)^+$.

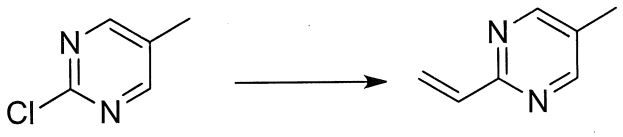
Các hợp chất trong Bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 10.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 6

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
10.1	2-clo-5-flo-pyrimiđin	

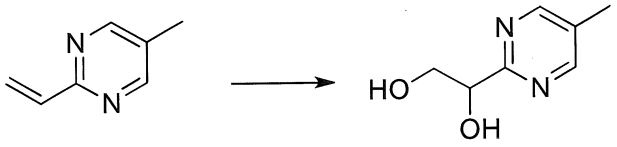
		(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit. MS ESI (dương) m/z: 234,2 $(M+H)^+$.
10.2	2-bromo-5-metylpyrazin	 (2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Chạy trên Thar 200 SFC với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 20ml/phút MeOH (+ 20mM NH3) + 80g/phút CO_2, 20% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 271nm. Nạp 1,0ml chứa 550mg chất sản phẩm giàu đồng phân đối ảnh được hòa tan trong 20ml MeOH:DCM, theo tỷ lệ 15:5; c= 27,5mg/ml và 27,5mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 5,0 phút, thời gian thực hiện 13 phút. LCMS-ESI (dương) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.
10.3	2-bromo-5-metylpyrazin	 (2R,3S)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 10.2. Hợp chất theo Ví dụ 10.2 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AD-H khi đưa sản phẩm giàu đồng phân đối ảnh đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 10.2. LCMS-ESI (dương) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11.0: Điều chế (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



11.01

5-metyl-2-vinylpyrimiđin, Ví dụ 11.01. Bình đáy tròn 3 cổ loại dung tích 3l được lắp thiết bị ngưng hồi lưu, bộ kiểm soát nhiệt độ và vách ngăn và nạp 2-clo-5-metylpyrimiđin (81ml, 778mmol), kali vinyltrifloborat (156g, 1167mmol), triphenylphosphin (18.02ml, 78mmol), xezi cacbonat (156ml, 1945mmol) và thanh khuấy lớn. Nước (1565ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian vài phút và sau đó THF (244ml) được bổ sung vào. Argon được sục qua hỗn hợp này trong thời gian 5 phút và sau đó được bổ sung paladi (II) clorua (1,72g, 38,9mmol) được bổ sung vào. Phản ứng tiếp tục được sục argon trong thời gian 5 phút. Nhiệt độ được nâng lên đến 62°C và tiếp tục khuấy đến khi hoàn thành. Sau đó, phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua hai cốc lọc Whatman GF/F, rửa bằng ete. Hỗn hợp này được chuyển sang phễu chiết, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết tiếp bằng đietyl ete (4 x 200ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trên $MgSO_4$ khan và sau đó được lọc. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ 20°C và 115torr (15,33kPa) trong khoảng thời gian kéo dài để tạo ra chất lỏng màu cam. Nguyên liệu này được tinh chế tiếp bằng cách chưng cất theo phương pháp Kugelrohr để tách hợp chất nêu ở đề mục này (65,4g, 70%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,31 (s, 3H), 5,68 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 6,55 (d, *J*=17,22 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=17,41, 10,56 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z:121,1 $(M+H)^+$.



11.01 11.02

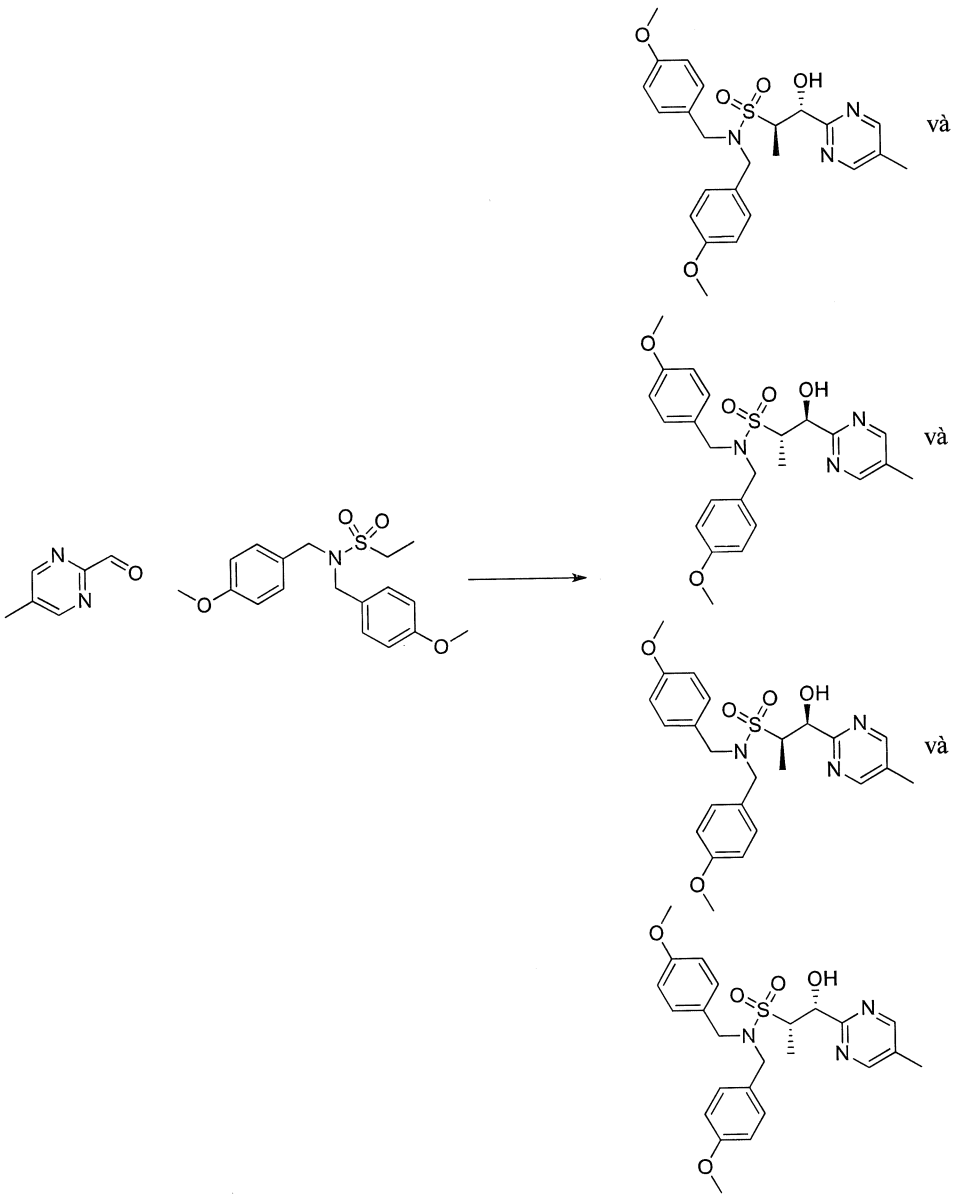
1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etan-1,2-điol, Ví dụ 11.02. 5-metyl-2-vinylpyrimiđin (64,5g, 537mmol), osmi tetroxit (0,204ml, 3,93mmol) và 1,4-đioxan (537ml, 537mmol), 4-metylmorpholin-n-oxit, 50% trọng lượng trong nước (40ml, 341mmol) và 4-metylmorpholin-4-oxit (94g, 805mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 2000ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 ngày. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành và dung môi được loại bỏ trong chân không. hợp chất này được tinh

chế bằng silicagel. Građien là 100% heptan trong 3CV, sau đó 0% đến 100% EtOAc-EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan trong 6CV, sau đó 100% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong 5CV. Hợp chất mong muốn được gom và cô trong chân không. Nguyên liệu này được nghiền cùng với 40% EtOAc trong hexan để tạo ra chất rắn, mà được lọc. Chất rắn được rửa bằng 20% EtOAc trong hexan vài lần và sau đó được sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (67,3g). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 2H), 4,81 - 4,98 (m, 1H), 3,88 - 4,19 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).



11.02 11.03

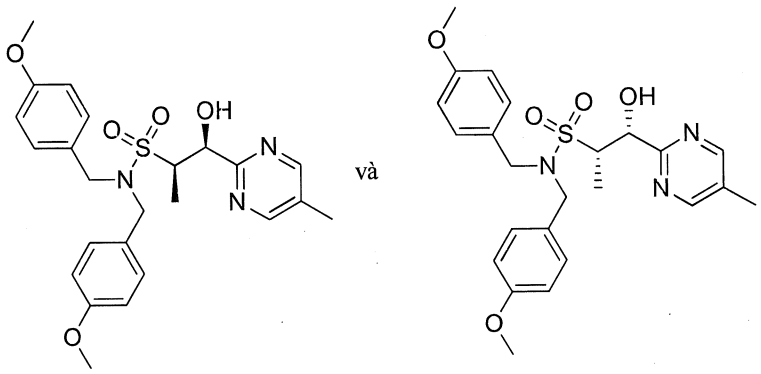
5-metylpyrimiđin-2-carbalđehyt, Ví dụ 11.03. 1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etan-1,2-điol (64,3g, 417mmol), 1,4-đioxan (1043ml) và nước (261ml) được nạp vào bình loại dung tích 5l có lắp thanh khuấy cơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá. Natri periođat (223g, 1043mmol) được bổ sung vào và nhiệt độ bên trong được theo dõi cho đến khi hỗn hợp này về lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và 20 phút. Sau đó, DCM (2l) được bổ sung vào. Dung dịch thu được lọc qua nút chứa $MgSO_4$ được sấy khô (700g). Nút được rửa bằng DCM (7l). Dung môi được cô trong chân không và alđehyt được cho đồng sôi với toluen để phân phối hợp chất nêu ở đề mục này (44g) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z:122,8 $(M+H)^+$.



11.03 12.0 11.04

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 11.04. Sulfonamit 12.0 được cho đồng sôi với toluen. Bình loại dung tích 3L được nạp N,N-bis(4-metoxybenzyl-)etansulfonamit (151g, 432mmol) và THF khan (1200ml) trong khí quyển nitơ và sau đó được lắp phễu cấp liệu đã được làm khô trong nitơ. Bình này được làm nguội trong bể nước đá khô-axeton. Đầu tiên, n-butyllithi (1,6M, 270ml, 432mmol) được truyền bằng

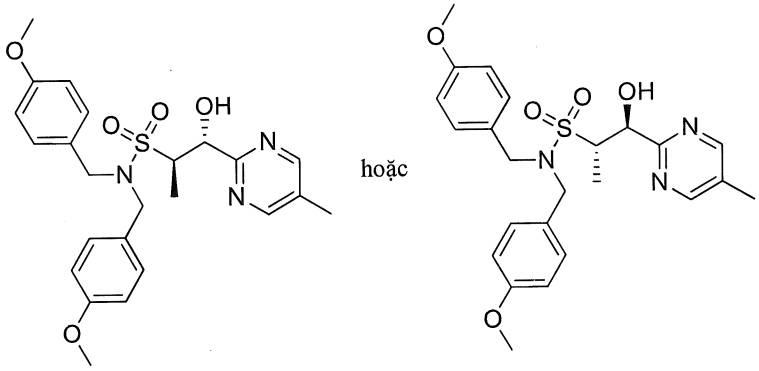
ống vào trong phễu bổ sung. Chất này được bổ sung từ từ vào bình phản ứng và khuấy trong thời gian 10 phút. 5-Metylpyrimiđin-2-carbalđehyt (hợp chất 11.03, 44g, 360mmol) trong THF (300ml) được truyền bằng ống vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 45 phút và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ và 10 phút. Dung dịch bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung vào để tôi phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm.



và

11.0

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 11.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang được tách và tinh chế trên silicagel rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56,4g). LCMS-ESI (dương) m/z:472,1 $(M+H)^+$.



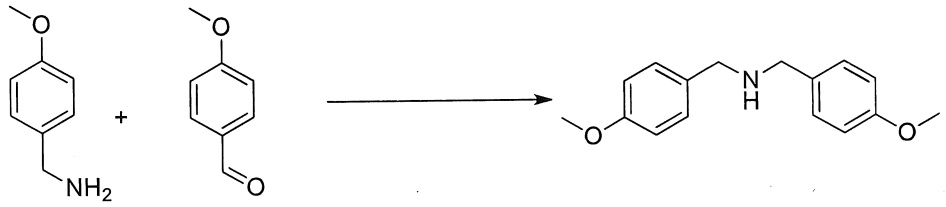
hoặc

11.05

(1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-

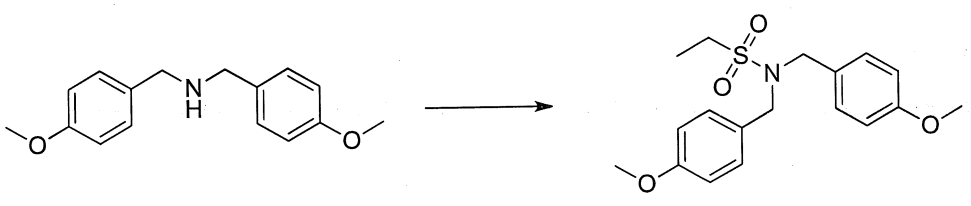
yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 11.05. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 11.0 phân phối hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS-ESI (dương) m/z:472,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12.0: Điều chế *N*,*N*-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit.



12.01

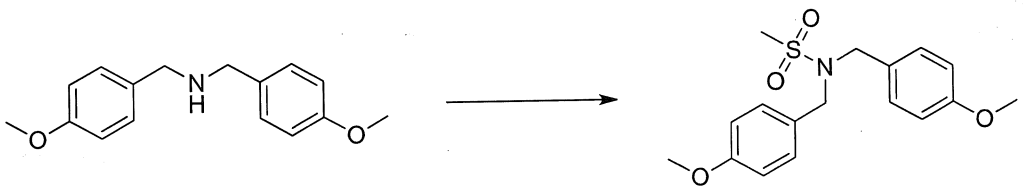
Bis(4-metoxybenzyl)amin, Ví dụ 12.01. 4-metoxybenzylamin (nguyên chất, 600g, 4,37mol, 1 đương lượng) và 4-metoxybenzalđehyt (532ml, 4,37mol, 1 đương lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 10l ở nhiệt độ môi trường và khuấy. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm một cách tự phát và quan sát thấy chất kết tủa màu trắng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. EtOH khan (4,8l) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút đến 30 phút. Tiếp theo là bổ sung từng phần hạt natri bohyđrua (99g, 2,62mol, 0,6 đương lượng) vào trong thời gian hơn 2 giờ (Lưu ý: trong quá trình bổ sung $NaBH_4$, nhiệt độ bên trong phản ứng tăng đến 42°C) và được khuấy tiếp ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi từ từ với nước (600ml). Hỗn hợp này được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ 50°C. Cặn được phân bố giữa nước (4l) và DCM (4l). Lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 2l). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra bis(4-metoxybenzyl)amin 12.01 (1112g, hiệu suất 99%) ở dạng bán rắn. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (t, J = 7,12 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,60 Hz, 4H), 3,83 (s, 6H), 3,76 (s, 4H) (proton -NH không quan sát được). MS (ESI ion dương) m/z: = 258,4 $(M+H)^+$.



12.01 12.0

N,*N*-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit, Ví dụ 12.0. TEA (634ml, 4,55mol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa bis(4-metoxybenzyl)amin 12.01 (900g, 3,49mol, 1 đương lượng) trong DCM (9l), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt etansulfonyl clorua (399ml, 4,19mol, 1,2 đương lượng) vào. (Nhiệt độ bên trong được giữ trong khoảng 5°C đến 10°C trong quá trình bổ sung etan sulfonyl clorua vào). Khi bổ sung xong, bể làm nguội được loại bỏ. Sau thời gian 1,5 giờ, TLC thể hiện hiện tượng mất hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung nước (4l) vào hỗn hợp phản ứng. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 2l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 1l), làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký (silicagel (60 đến 120 mesh) rửa giải bằng gradien 10% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 12.0 (1125g, 3,22mol, 92%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (dd, J = 2,08, 6,62 Hz, 4H), 6,90 (dd, J = 2,12, 6,60 Hz, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,92 (q, J = 7,40 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,40 Hz, 3H). GC-MS (ESI ion dương) m/z: 372,2 $(M+Na)^+$.

Ví dụ 13.0: Điều chế N,N-bis(4-metoxybenzyl)metansulfonamit.

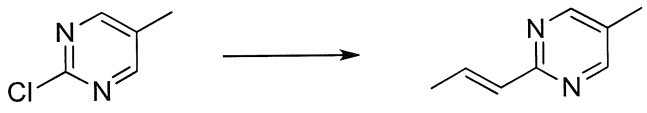


12.01 13.0

N,N-bis(4-metoxybenzyl)metansulfonamit, Ví dụ 13.0. TEA (71ml, 0,506mol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa bis(4-metoxybenzyl)amin 12.01 (100g, 0,389mol, 1 đương lượng) trong DCM (1 lit), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (36ml, 0,46mol, 1,2 đương lượng). (Nhiệt độ bên trong được giữ trong khoảng 5°C đến 10°C trong quá trình bổ sung metan sulfonyl clorua). Khi bổ sung xong, bể làm nguội được loại bỏ. Sau thời gian 1,5 giờ, TLC thể hiện hiện tượng mất hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Nước (1l) được bổ sung vào phản ứng. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2x 500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 1l), làm khô trên Na_2SO_4, và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký (silicagel (60 đến 120 mesh)

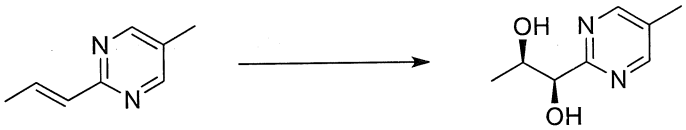
rửa giải bằng gradien 10% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra 120g (0,36mol, 92%) hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 13.0 ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (dd, *J* = 2,12, 6,60 Hz, 4H), 6,91 (dd, *J* = 2,12, 6,62 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,75 (s, 3H). GC-MS (ESI ion dương) m/z: = 335 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14.0: Điều chế (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, 14.0



14.01

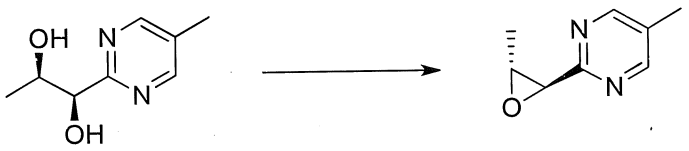
(E)-5-metyl-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin, Ví dụ 14.01. 2-clo-5-metylpyrimiđin (12g, 93mmol), kali (E)-triflo(prop-1-en-1-yl)borat (17,27g, 117mmol), và kali phosphat (59,4g, 280mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml. Bình này được sục N_2 (5x) và sau đó 1,4-đioxan (200ml) và nước (20ml) được bổ sung vào. Huyền phù màu vàng thu được được sục Ar trong thời gian 15 phút và sau đó 1,1-bis[(đi-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (Amphos, do Strem cung cấp trên thị trường, 2,64g, 3,73mmol) được bổ sung vào, thiết bị ngưng hồi lưu được gắn vào và phản được làm ấm đến 90°C trong bể dầu và khuấy trong N_2 trong thời gian 16,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (250ml), và chiết bằng EtOAc (2 x 250ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc/hexan) để tạo ra (E)-5-metyl-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin 14.01 (12,96g, 97mmol, hiệu suất 100%) ở dạng rắn có dầu màu vàng/cam. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8,49 (s, 2H), 7,01-7,20 (m, 1H), 6,57 (dd, *J*= 15,6, 1,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (dd, *J*= 6,8, 1,6 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 135,2 $(M+H)^+$.



14.01 14.02

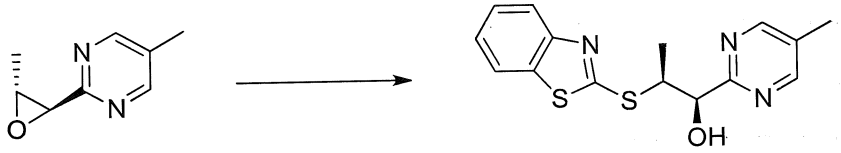
(1R,2R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol, Ví dụ 14.02. Các điều kiện triệt quang. Dung dịch nước osmi tetroxit 4% trọng lượng (0,681ml, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (E)-5-metyl-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin, hợp chất 14.01

(5,75g, 42,9mmol) và 4-metylmorpholin-4-oxit (7,53g, 64,3mmol) trong axeton (60ml) và nước (6ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong N_2 trong thời gian 21,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho qua khay Varian Chem-Elut và cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (120g SiO_2, 0% đến 10% MeOH/DCM) để tạo ra syn-điol (1S,2S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol triệt quang và (2R,2R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol (5,85g, 34,8mmol, hiệu suất 81%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 2H), 4,67 (br. s., 1H), 4,33 (br. s., 1H), 4,09-4,25 (m, 1H), 2,86 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 169,2 (M+H). Các điều kiện không đối xứng. Mẻ AD-lẫn-beta được điều chế từ: (26mg, 0,07mmol) $K_2OsO_2(OH)_4$; (16,4g, 49,9mmol) $K_3Fe(CN)_6$; (6,89g, 49,9mmol) K_2CO_3; (125mg, 0,16mmol) $(DHQD)_2PHAL$. t-BuOH (5ml), nước (5,00ml), và 1,4g AD-lẫn-beta (được điều chế như nêu trên) và metansulfonamit (95mg, 1,00mmol) được bổ sung trong bình đáy tròn loại dung tích 50ml. Hỗn hợp này được khuấy đến trong ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm lạnh đến 0°C. (E)-5-metyl-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin (chất trung gian 14.01 168mg, 1mmol) trong t-BuOH (1ml) được bổ sung vào và huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. LCMS (1,5 giờ) thể hiện mức độ chuyển đổi khoảng 10%. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng do bể nước đá tan chảy và khuấy thêm 22 giờ. LCMS cho thấy mức độ chuyển đổi khoảng 90%. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước natri sulfit bão hòa (10ml), và chiết bằng EtOAc (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaOH 2N (10ml), làm khô ($MgSO_4$), và cô. Lớp nước được chiết bằng DCM (2x50ml), EtOAc (2x50ml), và 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (2x50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (12g SiO_2, 5% đến 100% EtOAc:EtOH/heptan theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra (1R,2R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol (Ví dụ 14.02, 88,6mg, 0,527mmol, hiệu suất 52,7%) ở dạng dầu trong không màu. Phân tích không đối xứng: Phân tích không đối xứng SFC thể hiện mức độ dư đồng phân đối ảnh theo % là 94,8% bằng cách sử dụng AS-H (100x2,1mm, 3um), 10% tác nhân cải biến hữu cơ (iPrOH với 20mM amoniac), 90% cacbon đioxit. F=1,0ml/phút, nhiệt độ cột= nhiệt độ trong phòng, BRP=105bar (10,5MPa).



14.02 14.03

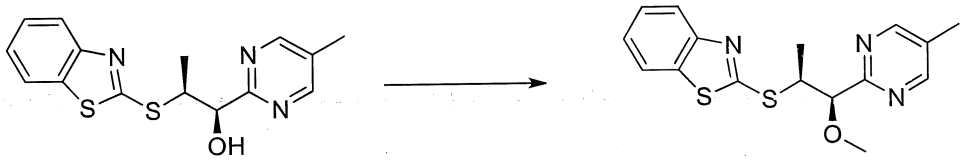
5-Metyl-2-((2R,3R)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin, Ví dụ 14.03. 1,1,1-trimetoxyetan (2,50ml, 2,29mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa syn-điol (1R,2R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol 14.02 (1,46g, 8,68mmol) trong DCM (25ml) (làm nguội bằng bể nước ở nhiệt độ trong phòng). Sau đó, clotrimetylsilan (2,50ml, 19,7mmol) được bổ sung vào thành 2 phần, cách nhau 5 phút. Phản ứng có sự tỏa nhiệt nhẹ khi bổ sung phần TMSCl thứ nhất (trong khoảng từ 23°C đến 28°C). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 23 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị chuyển hóa chưa hoàn thành. Do đó, thêm 1,25 đương lượng 1,1,1-trimetoxyetan (1,25ml, 9,95mmol) và clotrimetylsilan (1,25ml, 9,85mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian 24 giờ nữa. LCMS; $((M+H)^+ = 229)$. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong MeOH (20ml) và kali cacbonat (1,50g, 10,85mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. LCMS (4 giờ) thể hiện chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm tương ứng với epoxit mong muốn LCMS; $((M+H)^+ =151)$. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được rửa bằng DCM (5ml), và các dịch lọc kết hợp này được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra 5-metyl-2-((2R,3R)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin 14.03 (1,00g, 6,6mmol, 77%) ở dạng dầu màu vàng nhạt, trong suốt. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 2H), 3,81 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 3,32-3,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=5,1 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 151,2 $(M+H)^+$.



14.03 14.04

(1R,2S)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1-ol, Ví dụ 14.04. Benzo[d]thiazol-2-thiol (245mg, 1,465mmol), tiếp theo là tris(((triflometyl)s-

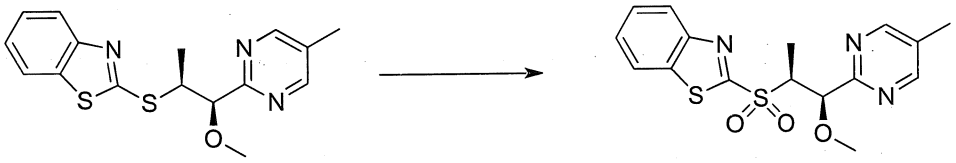
ulfonyl)oxy)yterbi (83mg, 0,133mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-metyl-2-((2R,3R)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin 14.03 (250mg, 1,33mmol) trong DCM (5ml). Huyền phù này được làm tăng nhiệt độ trong khối làm nóng 35°C trong 17 giờ và thể hiện chuyển hóa 100% thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tải lên nút silic đioxit, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (12g SiO_2, 5% đến 100% EtOAc:EtOH/heptan theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra (1R,2S)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1-ol 14.04 (428mg, 1,35mmol, hiệu suất 100%) ở dạng dầu trong không màu. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 2H), 7,88 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,42 (td, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,70 (qd, *J*=7,1, 3,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 318,2 $(M+H)^+$.



14.04 14.05

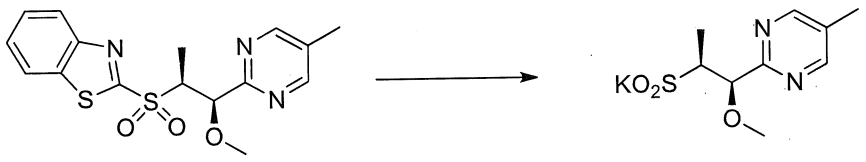
2-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol, Ví dụ 14.05. (1R,2S)-2-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1-ol 14.04 (350mg, 1,103mmol) trong 2-metyltetrahyđrofuran (1,1ml) được nạp vào bình loại dung tích 50ml có lắp thanh khuấy từ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF, 1,32µl, 1,32mmol)) được bổ sung nhỏ giọt vào (tổng thời gian bổ sung: 2 phút, chuyển thành dung dịch màu vàng). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó metyl triflometansulfonat (374µl, 3,31mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào (chuyển thành dung dịch màu vàng nhạt hơn). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. LCMS cho thấy chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (30ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm đến nhiệt độ trong phòng và lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc (3×75ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột Biotage 50g ultra silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 25% EtOAc trong hexan, để tạo ra 2-(((1R,2S))-1-metoxy-1-(5-

metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol 14.05 (0,32g, 75% cho cả hai lần thực hiện) ở dạng dầu màu vàng nhạt.



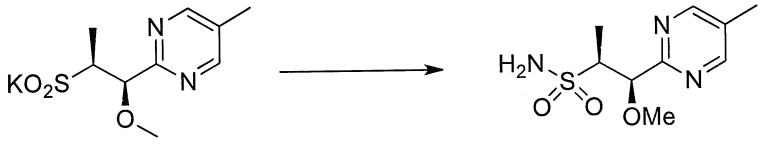
14.05 14.06

2-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)benzo-[d]thiazol, Ví dụ 14.06. Dung dịch chứa 2-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol 14.05 (313mg, 0,94mmol) trong DCM (2,8ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng axit 3-cloperoxybenzoic, tối đa 77%. (476mg, 2,13mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi bể nước đá được loại bỏ. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ môi trường và khuấy tiếp trong 40 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước bão hòa natri bisulfit (6ml), dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5ml), và sau đó được khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2x20ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml), nước muối (10ml), làm khô ($MgSO_4$) và lọc. Bộ chỉ thị dải iođua/tinh bột thể hiện peroxit không có mặt. Các dịch lọc được cô để tạo ra dầu trong không màu (360mg). Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (40g SiO_2, 0% đến 100% EtOAc:EtOH/heptan theo tỷ lệ 3:1) tạo ra 2-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol 14.06 (285mg, 0,78mmol, hiệu suất 83%, độ tinh khiết 77%) ở dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 2H), 8,18-8,28 (m, 1H) 7,97-8,05 (m, 1H), 7,54-7,67 (m, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 4,23 (qd, *J*=7,2, 3,1 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 364,0 (M+H).



14.06 14.07

Kali (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfinat, Ví dụ 14.07. Kali cacbonat (204mg, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol 14.06 (268mg, 0,74mmol) trong MeOH (1843µl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. LCMS cho thấy việc tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng axit sulfinic 14.07. LCMS ($(M+H)^+$ =231,1). Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không (rắn màu vàng) và sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. Lưu ý: Xảy ra hiện tượng epime hóa trong phản ứng này (~15%).



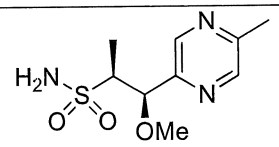
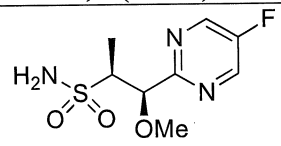
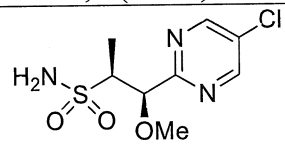
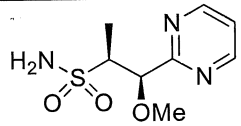
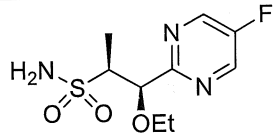
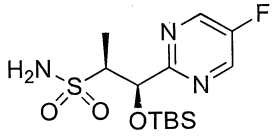
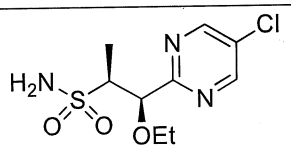
14.07 14.0

(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 14.0. Kali axetat (72,4mg, 0,74mmol), tiếp theo là axit hyđroxylamin-o-sulfonic, 97% (167mg, 1,476mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa kali (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfinat (theo Ví dụ 14.07, 198mg, 0,74mmol) trong nước (3,7ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ. LCMS cho thấy việc tạo ra sản phẩm mong muốn cộng thêm pic nhỏ mà tương ứng với chất đồng phân lập thể. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc (2×) và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không. Cặn được nạp vào cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% (EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 3:1)/DCM để tạo ra (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit 14.0 (114mg, 0,465mmol, hiệu suất 63,0%) ở dạng rắn màu trắng. (chứa ~15% chất đồng phân không đối quang khác). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (s, 2H), 5,10 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 4,78 (br. s., 2H), 3,74 (qd, *J*=7,1, 3,3 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). MS (ESI ion dương) *m/z*: 246,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây 7 được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 14.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

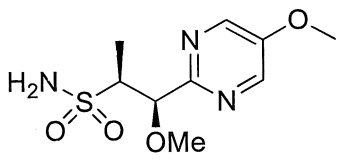
Bảng 7

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

14.1	2-bromo-5-metyl pyrazin (do NOWA Pharmaceuticals cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 246,2 $(M+H)^+$.
14.2	2-clo-5-flopyrimiđin (do Oakwood cung cấp)	 (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) *m/z*: 250,1 $(M+H)^+$.
14.3	2,5-điclopyrimiđin (do Oakwood cung cấp)	 (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) *m/z*: 265,9 $(M+H)^+$.
14.4	2-clopyrimiđin (do acros organics cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-1-(pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 232,0 $(M+H)^+$.
14.5	2-clo-5-flopyrimiđin (do Oakwood cung cấp) EtOTf được sử dụng thay cho MeOTf trong Ví dụ 14.05	 (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) *m/z*: 264,0 $(M+H)^+$.
14.6	2-clo-5-flopyrimiđin (do Oakwood cung cấp) TBSOTf được sử dụng thay cho MeOTf trong Ví dụ 14.05	 (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) *m/z*: 350,1 $(M+H)^+$.
14.7	2,5-điclopyrimiđin (do Oakwood cung cấp), EtOTf được sử dụng thay cho MeOTf trong Ví dụ	 (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit. LCMS-ESI

	14.05	(dương) m/z: 279,9.

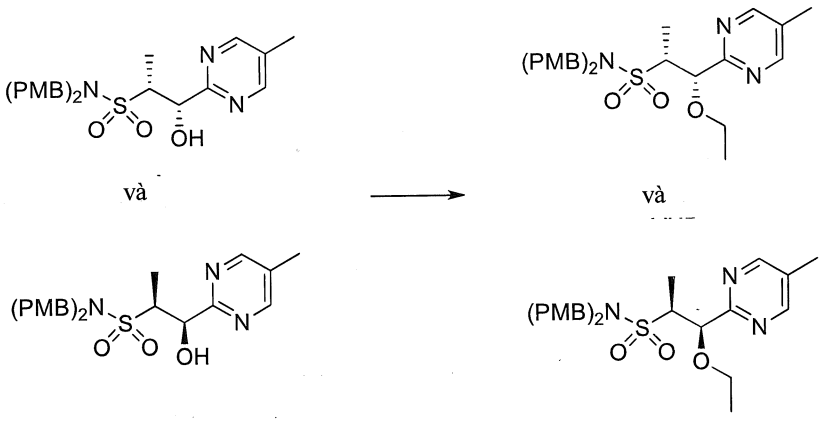
Ví dụ 14.8: Điều chế (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



14.8

(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 14.8. Hợp chất này thu được ở dạng sản phẩm phụ của quy trình tổng hợp (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 14.2) trong bước 14.07 và được tách ra ở bước cuối cùng của quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 14.2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 14.8 (240mg, hiệu suất 10%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,46 (s, 2H), 5,11 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 4,77 (br. s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 284,1 $(M+Na)^+$.

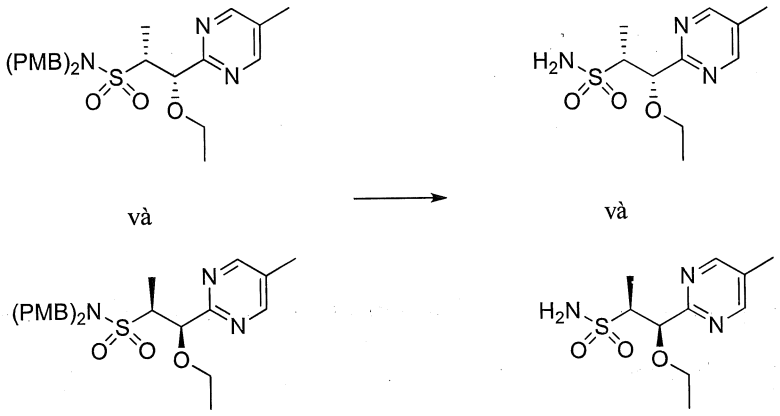
Ví dụ 15.0: Điều chế (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit theo các Ví dụ.



11.0 15.01

(1R,2S)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 15.01. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF, 10,6ml, 10,6mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 11.0 (1,62g, 3,4mmol) trong THF (70ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 1,25 giờ, etyl triflometansulfonat (1,4ml, 10,6mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu

cam thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 45 phút và sau đó được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước theo tỷ lệ 2:1 (75ml). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 65% EtOAc trong hexan trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 15.01 (1,02g, hiệu suất 60%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.



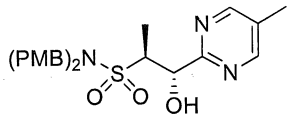
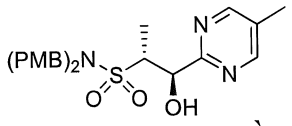
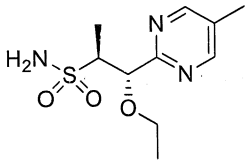
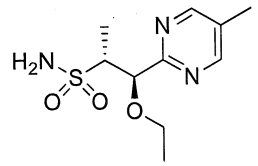
15.01 15.0

(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 15.0. Hợp chất theo Ví dụ 15.01 (1,02g, 2,0mmol) được hòa tan trong TFA (14ml). Tiếp đó, anisol (466µl, 4,3mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16,5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: DCM tinh khiết xếp hạng đến 4,5% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 15.0 (495mg, hiệu suất 93%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 260,0 $(M+H)^+$.

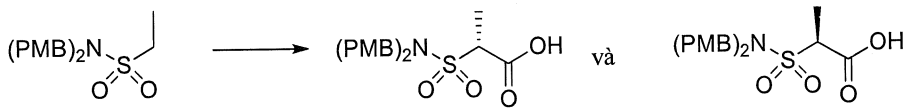
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 15.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 8

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

15.1	 và  Nguyên liệu được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế theo Ví dụ 11.0 bằng cách sử dụng cis olefin	 và  (1R,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, LCMS-ESI (dương) m/z: 260,0 $(M+H)^+$.

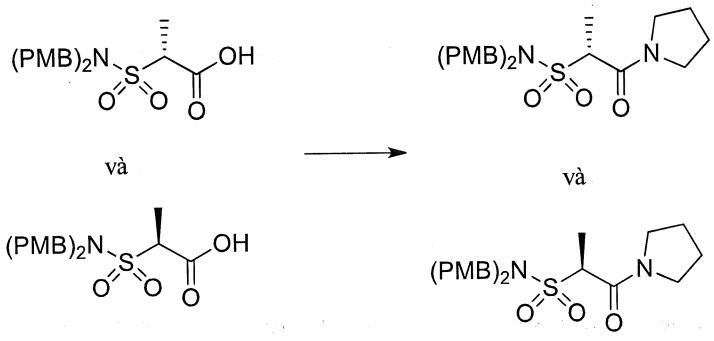
Ví dụ 16.0: Điều chế (R)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit và (S)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit hợp chất theo Ví dụ.



16.01

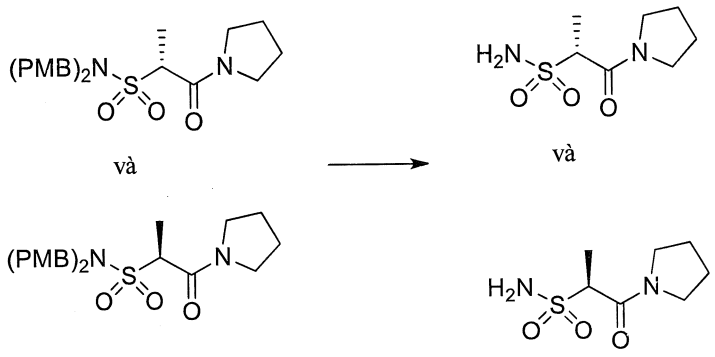
Axit (R)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoic và axit (S)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoic, Ví dụ 16.01. N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (978mg, 2,80mmol, Ví dụ 12.0) và 2-metyltetrahyđrofuran (12ml) được bổ sung vào bình đáy tròn 2 cổ đã được làm khô trong lò. Dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá khô/axeton đến nhiệt độ -78°C và xử lý bằng dung dịch butyllithi (1,9ml, 3,04mmol, 1,6M trong hexan) ở tốc độ mà được giữ ở nhiệt độ thấp hơn -60°C. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến -20°C và khuấy trong 1 phút và sau đó được làm lạnh đến -75°C và xử lý bằng etyl clorofomat (0,37ml, 3,87mmol). Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước. Sau đó, dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (2 x 15ml). Các lớp EtOAc kết hợp được cô trong chân không và được đưa vào THF (10ml):MeOH (3ml) và xử lý bằng lithi hyđroxit (8ml, 8,00mmol, dung dịch nước 1M). Sau đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng. Sau 3 ngày, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và rửa bằng EtOAc (2 x 20ml). Dung dịch nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,64g, hiệu suất 58%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,18 (d, *J*=8,6 Hz, 4H), 6,82-6,89 (m, 4H), 4,25-4,41 (m, 4H), 4,14 (q, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,77-3,84 (m, 6H), 1,61 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 416,1 $(M+Na)^+$.



16.01 16.02

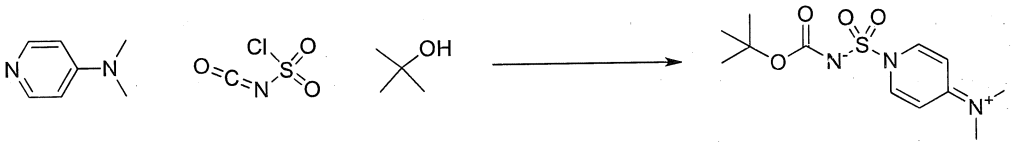
(R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit và (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 16.02. Dung dịch propylphosphonic anhyđrit (1,5ml, 2,52mmol, 50% trọng lượng trong EtOAc), tiếp theo là pyroliđin (95µl, 1,135mmol, do Alfa Aesar cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (R)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoic và axit (S)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoic (396mg, 1,01mmol) và DMF (3ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (50ml). Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (3 x 5ml). Tiếp đó, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40ml), làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (462mg, hiệu suất 103%) ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này được chuyển tiếp mà không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 447,2 $(M+H)^+$.



16.02 16.0

(R)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit và (S)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 16.0. TFA (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit và (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit (449mg, 1,005mmol) và anisol (0,5ml, 4,55mmol). Sau khi khuấy trong thời gian nghỉ cuối tuần, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế qua cột silicagel GraceResolv (12g), rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, hiệu suất 96%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 6,86 (s, 2H), 4,21 (q, J=6,7 Hz, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,53 (dt, J=10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,28-3,36 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 4H), 1,40 (d, J=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 207,2 $(M+H)^+$.

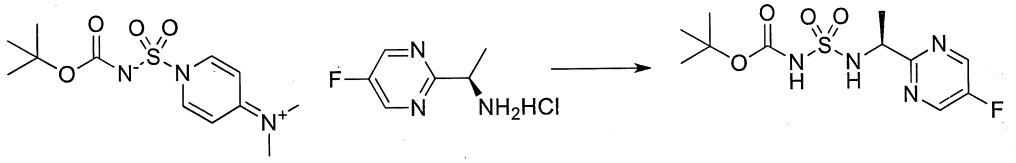
Ví dụ 17.0: Điều chế (S)-2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etan-1-sulfamit.



17.01

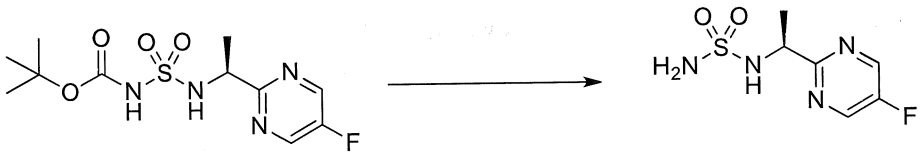
(*tert*-butoxycarbonyl)((4-(đimetyliminio)pyriđin-1(4H)-yl)sulfonyl)amit, Ví dụ 17.01. Closulfonyl isoxyanat (3,0ml, 34,5mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa *tert*-butanol (3,3ml, 34,5mmol) trong DCM (80ml). Sau thời gian 10 phút, 4-(đimetylamino)pyriđin (8,42g, 68,9mmol) được bổ sung vào. Huyền phù đặc màu trắng thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (100ml) và rửa bằng nước (3X). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat

khan và cô để tạo ra hợp chất 17.01 (6,61g, hiệu suất 64%) ở dạng rắn màu trắng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 302,0 $(M+H)^+$.



17.01 17.02

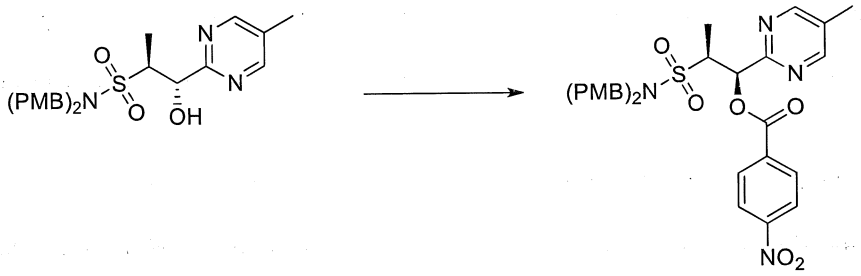
(S)-*tert*-butyl N-(1-(5-flopyrimiđin-2-yl)etyl)sulfamoylcarbamat, Ví dụ 17.02. (S)-1-(5-flo-pyrimiđin-2-yl)-etylamin hyđroclorua (943mg, 5,3mmol, do J&W PharmLab cung cấp), tiếp theo ngay là TEA (775µl, 5,6mmol) được bổ sung qua bơm phun vào huyền phù đặc chứa hợp chất 17.01 (1,60g, 5,3mmol) trong DCM (30ml). Huyền phù đặc màu trắng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, sau đó nó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 100% EtOAc trong hexan trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 17.02 (1,56g, hiệu suất 92%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 343,0 $(M+Na)^+$.



17.02 17.0

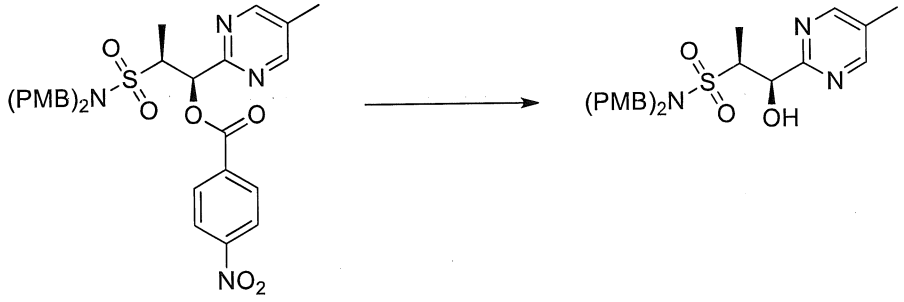
(S)-2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etan-1-sulfamit, Ví dụ 17.0. TFA (6,5ml, 88mmol) được bổ sung qua bơm phun vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất 17.02 (1,56g, 4,9mmol) trong DCM (14ml). Bể nước đá được loại bỏ và dung dịch tạo ra không màu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến 0°C, và sau đó hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (140ml) vào trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp thu được được cô một phần để loại bỏ một phần nước và sau đó được chiết bằng DCM (x 6). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra hợp chất 17.0 (967mg, hiệu suất 90%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 221,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 18.0: Điều chế (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



18.01

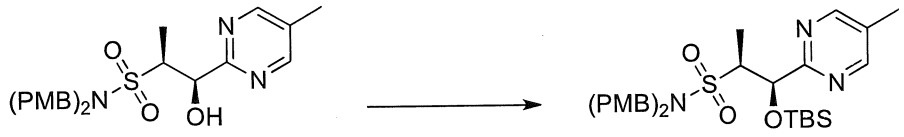
(1R,2S)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propyl 4-nitrobenzoat, Ví dụ 18.01. Axit 4-nitrobenzoic (12,07g, 72,2mmol), triphenylphosphin (18,94g, 72,2mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (22,7g, 48,1mmol) trong toluen (241ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt (E)-điisopropyl điazen-1,2-đicarboxylat (14,22ml, 72,2mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, để thể hiện sản phẩm mong muốn theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất mong muốn (1R,2S)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propyl 4-nitrobenzoat (29,9g, 48,1mmol, hiệu suất 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 621,3 $(M+H)^+$.



18.01 18.02

(1R,2S)-2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propyl 4-nitrobenzoat, Ví dụ 18.02. Kali cacbonat (16,92g, 122mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất 18.01 (76g, 122mmol) trong MeOH (612ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ để thể hiện sản phẩm mong muốn theo LCMS: Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và

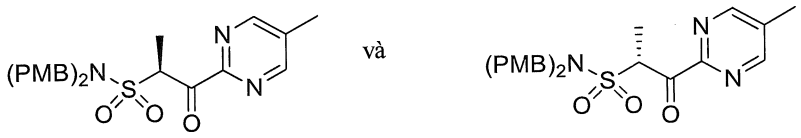
tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan để tạo ra (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.



18.02 18.0

(1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metyl-pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 18.0. Tert-butylđimetylsilyl triflometansul-fonat (15,00ml, 65,3mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (hợp chất 18.02, 28g, 59,4mmol) trong DCM (297ml, 59,4mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là TEA (9,12ml, 65,3mmol). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 1 giờ, để thể hiện sản phẩm mong muốn theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất mong muốn (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (15g, 25,6mmol, hiệu suất 43%). LCMS-ESI (dương) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.

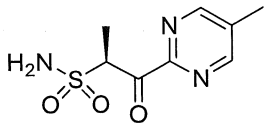
Ví dụ 19.0: Điều chế (S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit.



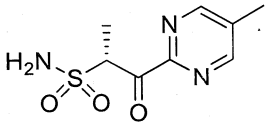
19.1

(S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sul-fonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-s-ulfonamit, Ví dụ 19.1. Periođinan Dess-Martin (4,95g, 11,7mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 11.0 (5,0g, 10,6mmol) trong DCM (80ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 7 giờ. Nước (20ml) và DCM (40ml) được bổ sung vào. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (40ml), 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (4 x 40ml). Các lớp

hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (220g silic đioxit, 10% đến 40% axeton trong hexan) tạo ra (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit ở dạng bọt màu vàng nhạt 19.1, (4,9g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,74 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 4H), 5,98 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,74-3,86 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 470,0 $(M+H)^+$.



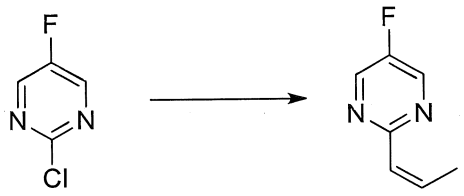
và



19.0

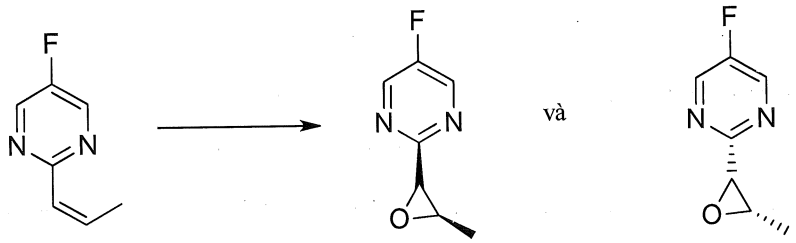
(S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 19.0. Anisol (5,3ml, 48,8mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit 19.1 (4,9g, 10,44mmol) trong DCM (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá và xử lý bằng TFA (30,0ml) nhỏ giọt qua phễu cấp liệu. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy tiếp trong thời gian 2 ngày. Sau giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng này được cô. Sản phẩm thu được ban đầu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (330g silic đioxit, 5% đến 50% axeton trong hexan) tạo ra (S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit ở dạng bọt màu trắng 19.0 (1,9g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,80 (s, 2H), 5,97 (q, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 2H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20.0: Điều chế (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



20.01

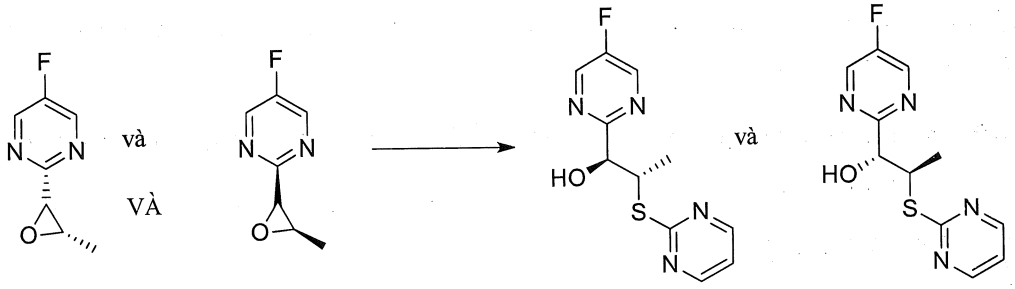
(Z)-5-flo-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin, Ví dụ 20.01. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (4,62g, 4,00mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được loại bỏ khí chứa 2-clo-5-flopyrimiđin (21,2g, 160mmol, do Matrix Scientific cung cấp), axit cis-1-propen-1-ylboronic (16,5g, 192mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và natri cacbonat (33,9g, 320mmol) trong hỗn hợp gồm THF (213ml) và nước (107ml). Bình phản ứng này được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2,5 ngày. Sau khoảng thời gian này, chất kết tủa màu trắng được lọc bỏ và rửa bằng ete. Dịch lọc được chiết bằng DCM (2X). Tiếp đó, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và được cô một phần (lưu ý rằng sản phẩm có thể bay hơi). Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 50% DCM trong hexan) để tạo ra 20.01 (19,4g, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,58 (s, 2H), 6,51-6,60 (m, 1H), 6,25 (dq, *J*=11,8, 7,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J*=7,2, 1,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 139,4 $(M+H)^+$.



20.01 20.02

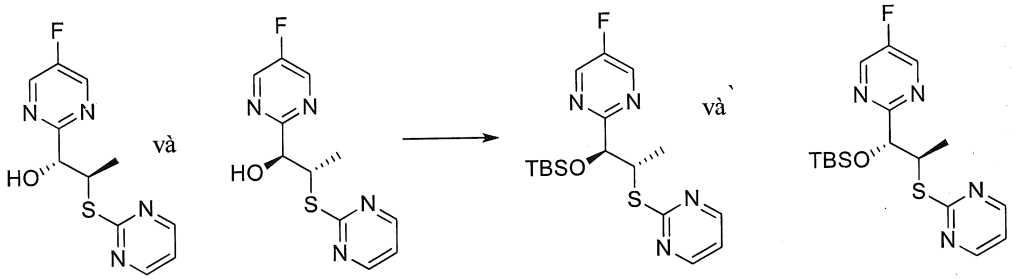
(5-flo-2-((2S,3R)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin và 5-flo-2-((2R,3S)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin, Ví dụ 20.02. N-bromosucxinimit (32,6g, 183mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất 20.01 (12,65g, 92mmol) trong hỗn hợp gồm tert-butanol và nước (theo tỷ lệ 1/1, thể tích, 183ml). Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó dung dịch NaOH 10M (27,5ml, 275mmol) được bổ sung từ từ vào thận trọng để không cho phép nhiệt độ bên trong vượt quá 32°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm

khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết hexan hạng DCM tinh khiết) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 20.02 (10,2g, hiệu suất 72%). LCMS-ESI (dương) m/z: 155,2 $(M+H)^+$.



20.02 20.03

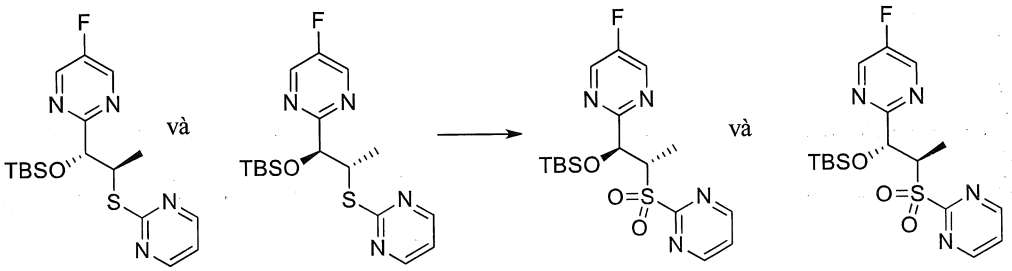
(1S,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-2-(pyrimiđin-2-ylthio)propan-1-ol và (1R,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-2-(pyrimiđin-2-ylthio)propan-1-ol, Ví dụ 20.03. Pyrimiđin-2-thiol (3,11g, 27,8mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), tiếp theo là yterbi(III)triflometansulfonat (431mg, 0,69mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 20.02 (2,14g, 13,9mmol) trong DCM (46ml). Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy qua đêm và sau đó thêm yterbi(III)triflometansulfonat (431mg, 0,69mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 3 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tác nhân lọc có nhãn Celite® và dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3X), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 30% đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 20.03 (2,53g, hiệu suất 68%). LCMS-ESI (dương) m/z: 267,0 $(M+H)^+$.



20.03 20.04

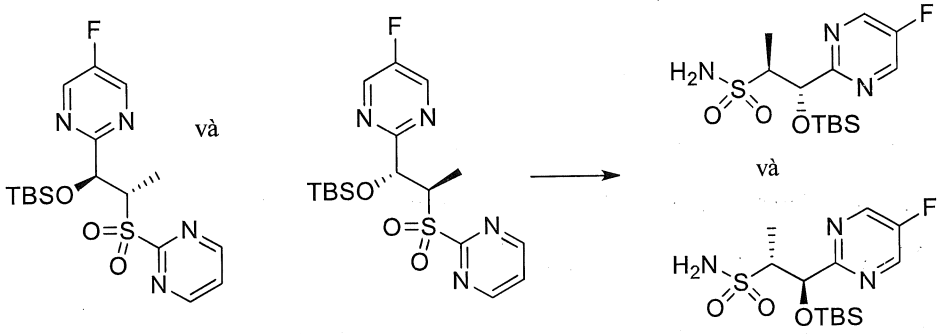
2-((1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(pyrimiđin-2-ylthio)propyl)-5-flop-yrimiđin và 2-((1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(pyrimiđin-2-ylthio)propyl)-5-flopyrimiđin, Ví dụ 20.04. Tert-butylđimetylsilyl triflat (2,32ml, 10,08mmol, do Sigma-

Aldrich cung cấp), tiếp theo là 2,6-lutiđin (1,17ml, 10,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 20.03 (2,44g, 9,16mmol) trong DCM (92ml). Sau thời gian 20 phút, hỗn hợp phản ứng được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất 20.04 (3,28g, hiệu suất 94%) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 381,0 $(M+H)^+$.



20.04 20.05

2-((1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(pyrimiđin-2-ylsulfonyl)propyl)-5-flopyrimiđin và 2-((1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(pyrimiđin-2-ylsulfonyl)propyl)-5-flopyrimiđin, Ví dụ 20.05. Axit 3-cloperoxybenzoic, tối đa 77% (3,85g, 17,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 20.04 (3,27g, 8,59mmol) trong DCM (43ml). Sau thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ nữa. Sau khoảng thời gian này, bể làm nóng được loại bỏ và tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất 20.05 (3,54g, 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 413,0 $(M+H)^+$.



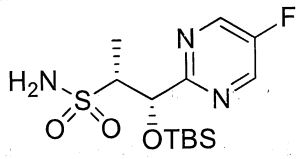
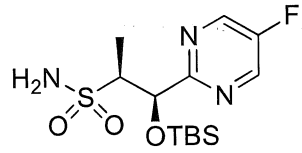
20.05 20.0

(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-

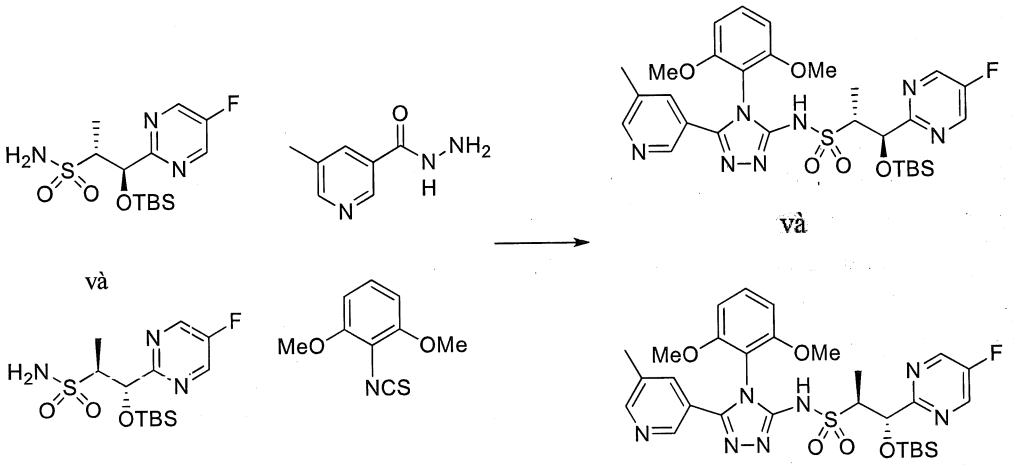
sulfonamit, Ví dụ 20.0. Kali cacbonat (1,14g, 8,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 20.05 (3,40g, 8,2mmol) trong MeOH (41ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thêm kali cacbonat (342mg, 2,8mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong nước (80ml) và sau đó kali axetat (1,29g, 13,2mmol) và axit hyđroxylamin-O-sulfonic (1,21g, 10,7mmol) được bổ sung lần lượt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 20.0 (1,51g, hiệu suất 54%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 350,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 20.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 9

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
20.1	Axit *trans*-1-propen-1-ylboronic (do Sigma-Aldrich cung cấp)	 và  (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 350,1 $(M+H)^+$.

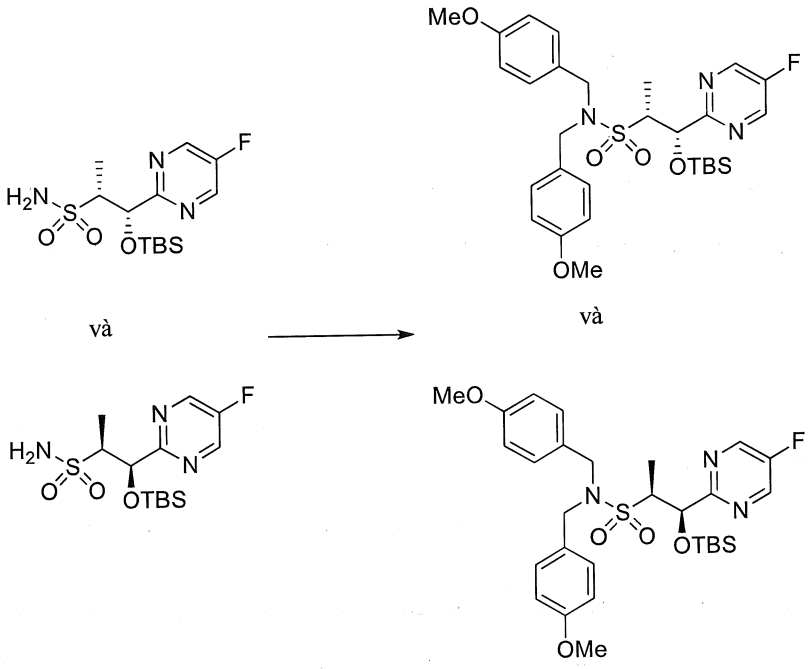
Ví dụ 21.0: Điều chế (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



20.0 21.0

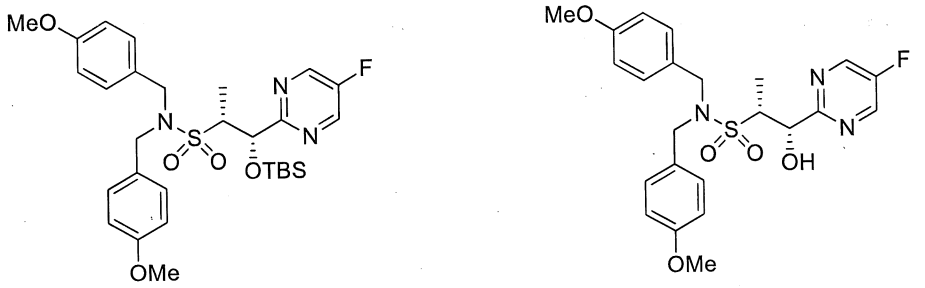
(1R,2R)-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 21.0. Hợp chất này điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ A; Hợp chất theo Ví dụ 20.0 (700mg, 2,00mmol), 5-metylnicotinichyđrazit (363mg, 2,40mmol) và chất trung gian 1.0. (411mg, 2,10mmol) được liên hợp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 21.0 (857mg, hiệu suất 65%). LCMS-ESI (dương) m/z: 644,2 $(M+H)^+$.

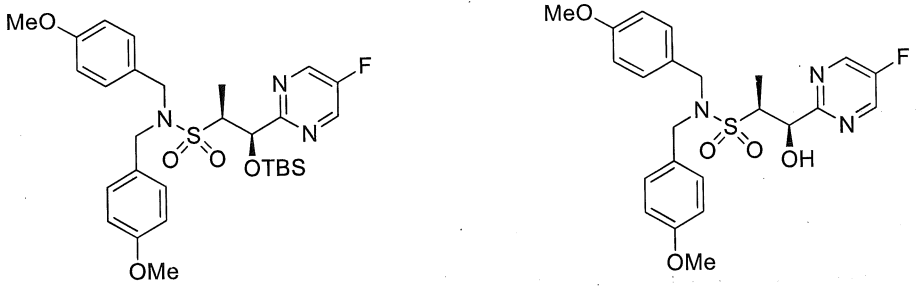
Ví dụ 22.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



20.1 22.01

(1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 22.01. Kali cacbonat (7,84g, 47,2mmol), 4-metoxybenzyl clorua (4,70ml, 34,6mmol) và kali iođua (261mg, 1,57mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 20.1 (5,50g, 15,7mmol) trong 2-butanon (52,5ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 50°C qua đêm và sau đó thêm kali cacbonat (2,61g, 15,7mmol) và 4-metoxybenzyl clorua (2,14ml, 15,7mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 70°C qua đêm, và sau đó được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước bổ sung (1X), làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất 22.01 (5,51g, hiệu suất 59%) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

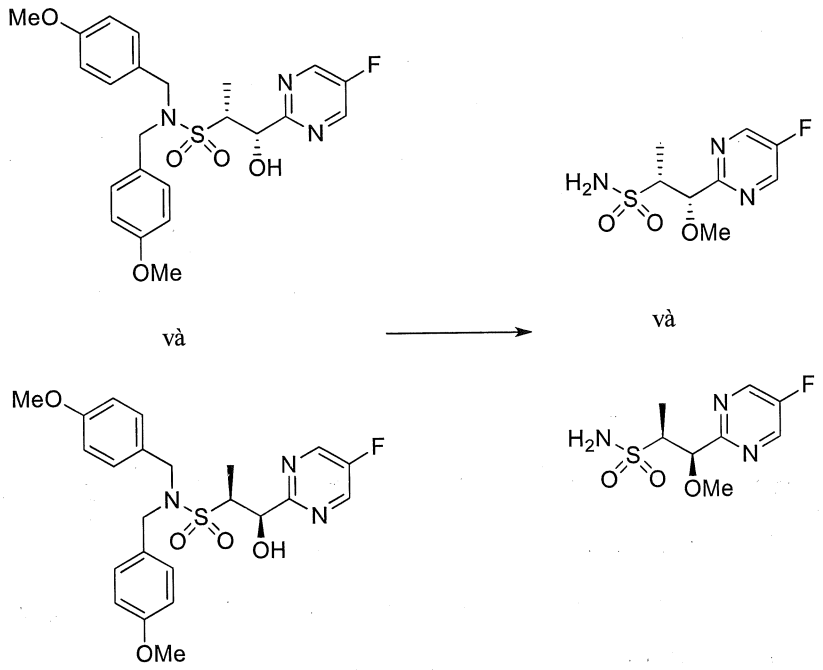




22.01 22.02

(1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 22.02. Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong THF (1,0M, 19,6ml, 19,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 22.01 (5,51g, 9,3mmol) trong THF (31ml). Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong thời gian 10 phút và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng nước (3x). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất 22.02 (3,36g, hiệu suất 76%). LCMS-ESI (dương) m/z: 498,0 $(M+Na)^+$.

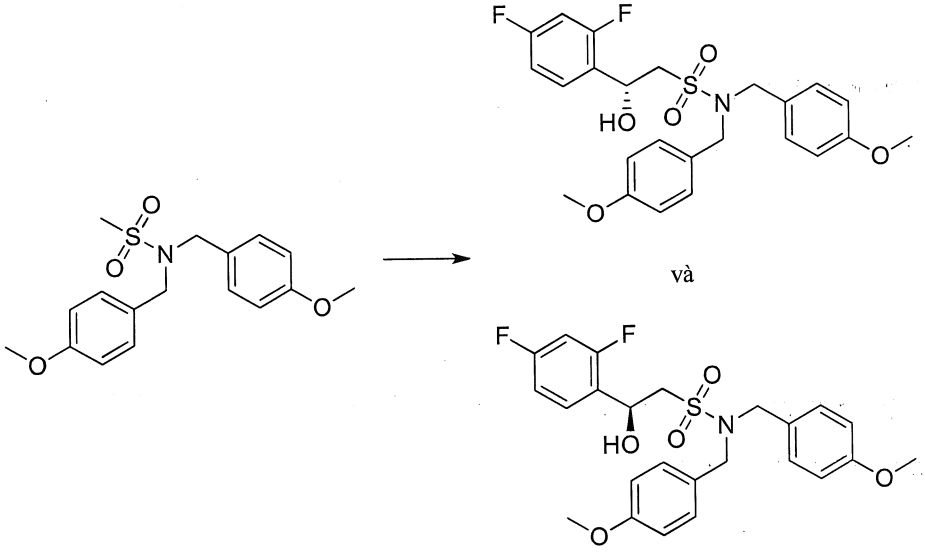


22.02 22.0

(1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 22.0. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1,0M trong THF, 16,8ml, 16,8mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 22.02 (3,20g, 6,7mmol) trong THF (67ml) ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch màu nâu thu được được làm ấm đến -50°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C. Metyl triflometansulfonat (2,95ml, 26,9mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút và sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được hòa tan trong DCM (20ml) và sau đó được xử lý lần lượt bằng anisol (2,19ml, 20,2mmol) và TFA (500µl, 6,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm ban đầu. Sản phẩm thu được bằng cách đó được tinh chế lại theo phương pháp sắc ký trên silicagel

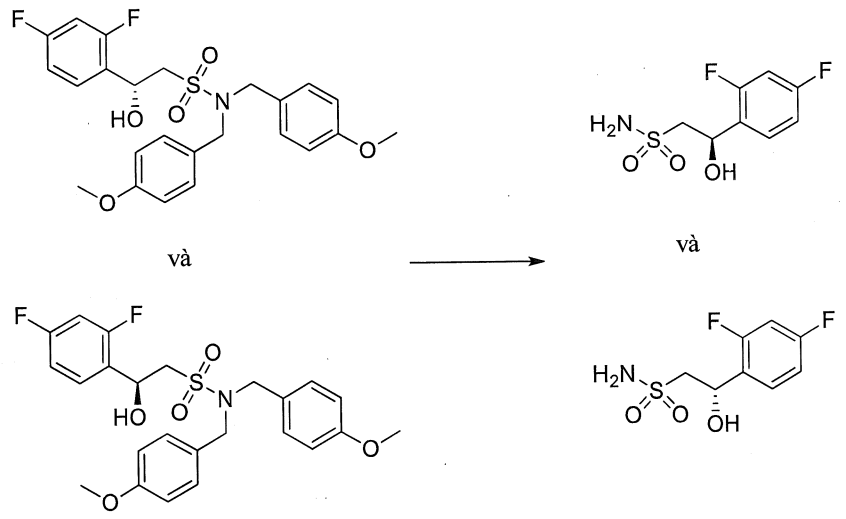
(rửa giải: 0% đến 50% hỗn hợp EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1 trong DCM) để tạo ra hợp chất 22.0 (867mg, hiệu suất 52%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 249,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23.0: Điều chế (R)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



13.0 23.01

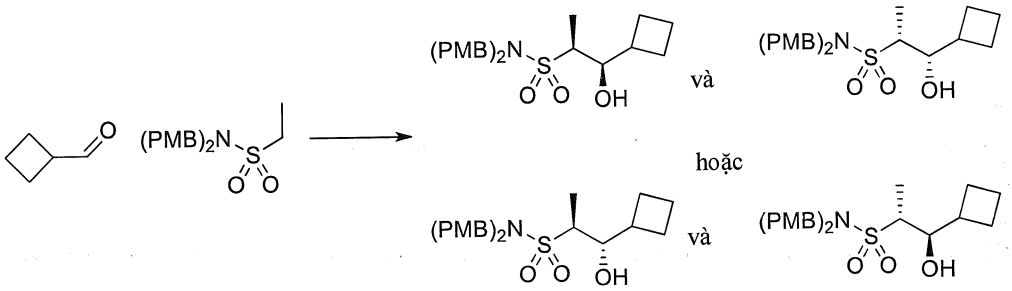
(R)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit và (S)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit, Ví dụ 23.01. Dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (1,6M, 7,3ml, 11,7mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 13.0 (2,62g, 7,8mmol) trong THF (15,5ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 30 phút, dung dịch chứa 2,4-điflobenzalđehyt (1,67g, 11,7mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào qua ống thông. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3X) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 23.01 (2,86g, hiệu suất 77%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 500,0 $(M+Na)^+$.



23.01 23.0

(R)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(2,4-điflorophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 23.0. Hợp chất theo Ví dụ 23.01 (2,65g, 5,6mmol) được hòa tan trong TFA (18,5ml). Anisol (2,43ml, 22,2mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 23.0 (807mg, hiệu suất 61%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 260,0 $(M+Na)^+$.

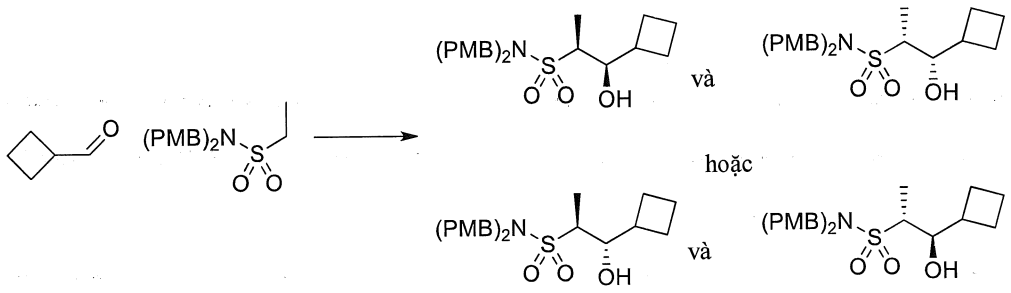
Ví dụ 24.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



12.0 24.01

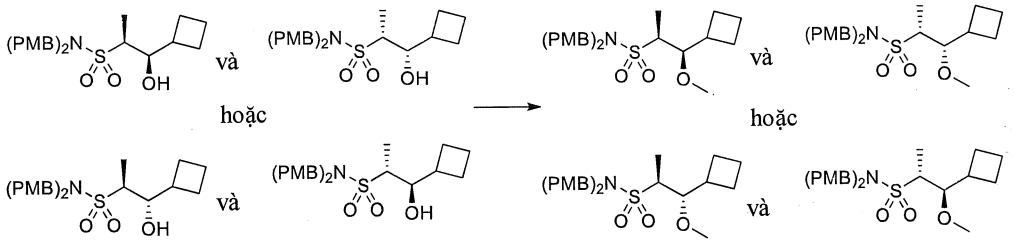
(1R,2S)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ

24.01. Hợp chất theo Ví dụ 12.0 (3.01g, 8,62mmol) được hòa tan trong THF (25ml) trong bình đáy tròn loại dung tích 250ml và làm nguội trong bể nước đá khô/axeton. Khi nhiệt độ bên trong đạt đến -75°C, nBuLi (do Aldrich cung cấp, 2,5M trong hexan, 3,79ml, 9,48mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 22 phút trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -71°C, tạo ra hỗn hợp màu cam. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, xyclobutancarbalđehyt (do AstaTech cung cấp, 0,739ml, 9,48mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khoảng thời gian 10 phút trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -70°C. Hỗn hợp này được khuấy khi bể làm lạnh hết tác dụng và nhiệt độ từ từ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng (qua đêm). Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng 2ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch nước amoni clorua nửa bão hòa (50ml) và EtOAc (20ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (20ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (50ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng cách cho qua khay chiết Chem Elute (10ml 1219-8007) rửa giải bằng EtOAc (2 x 20ml). Tiếp đó, lớp hữu cơ được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 40% EtOAc trong hexan). Để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên (hợp chất 24.01) ở dạng dầu trong (1,31g, 3,02mmol, hiệu suất 35%). LCMS-ESI (dương) m/z: 456,0 $(M+Na)^+$.



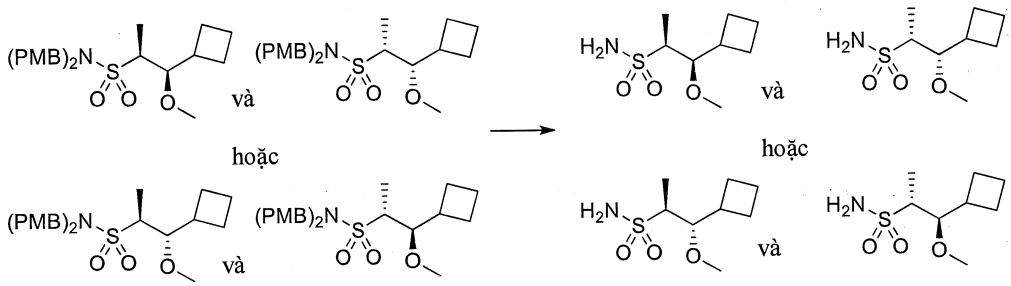
12.0 24.02

(1R,2S)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 24.02. Tiếp tục rửa giải tạo ra pic rửa giải ra thứ hai hợp chất 24.02 ở dạng dầu trong. (0,897g, 2,07mmol, hiệu suất 24%). LCMS-ESI (dương) m/z: 456,0 $(M+Na)^+$. Thêm 1,01g của phân đoạn trộn cũng thu được.



24.01 24.03

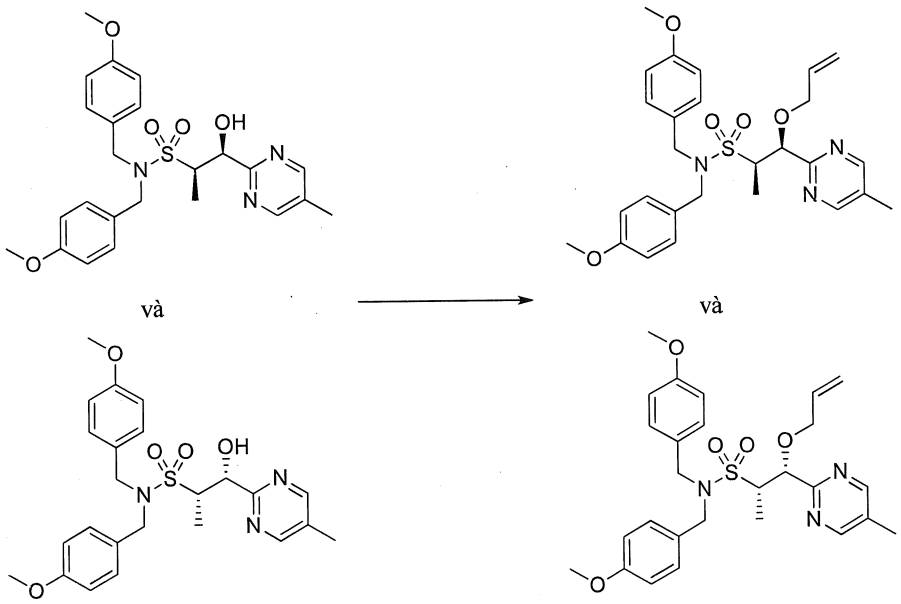
(1R,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 24.03. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự cách nêu trong Ví dụ 14.05 bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ 24.01.



24.03 24.0

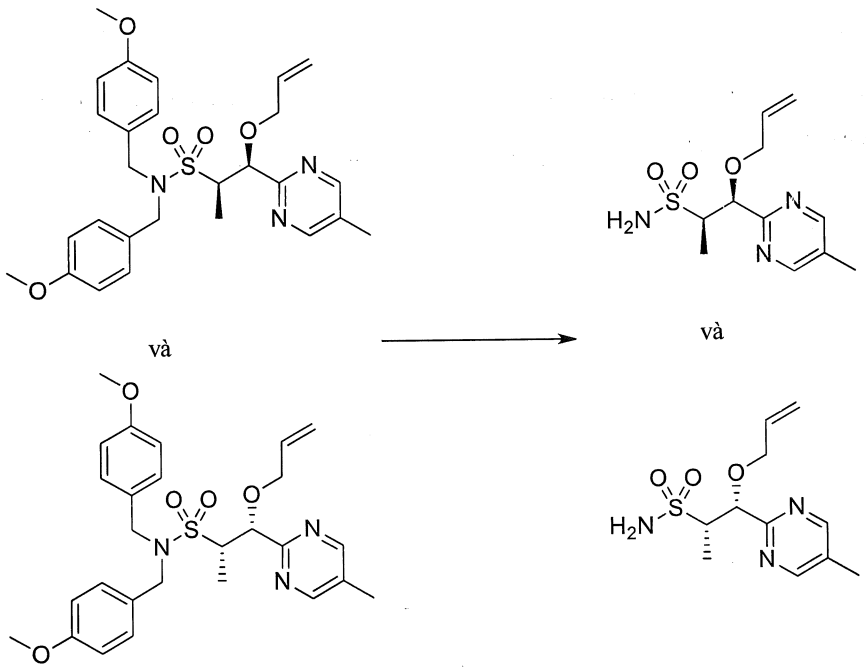
(1R,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 24.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự cách nêu trong Ví dụ 15.0 bằng cách sử dụng hợp chất 24.03.

Ví dụ 25.0: Điều chế (1S,2R)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



11.0 25.01

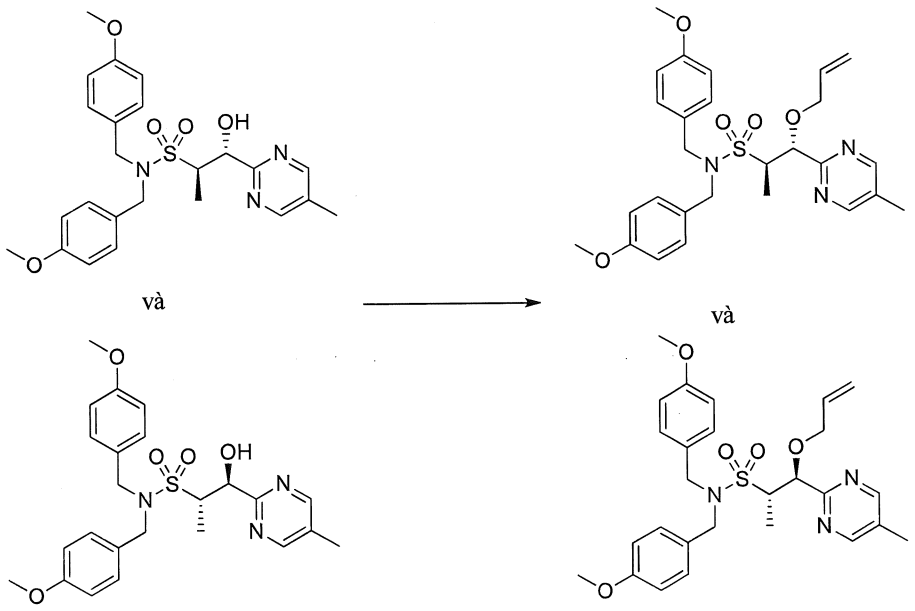
(1S,2R)-1-(alyloxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(alyloxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 25.01. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF, 5,8ml, 5,8mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 11.0 (2,01g, 4,3mmol) trong THF (45ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 5 phút, alyl bromua (1,5ml, 17,1mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu vàng sáng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút và sau đó được làm ấm đến 0°C và khuấy thêm trong thời gian 60 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước theo tỷ lệ 6:1 (70ml) và sau đó được chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 5% đến 75% EtOAc trong hexan trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 25.01 (1,39g, hiệu suất 64%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.



25.01 25.0

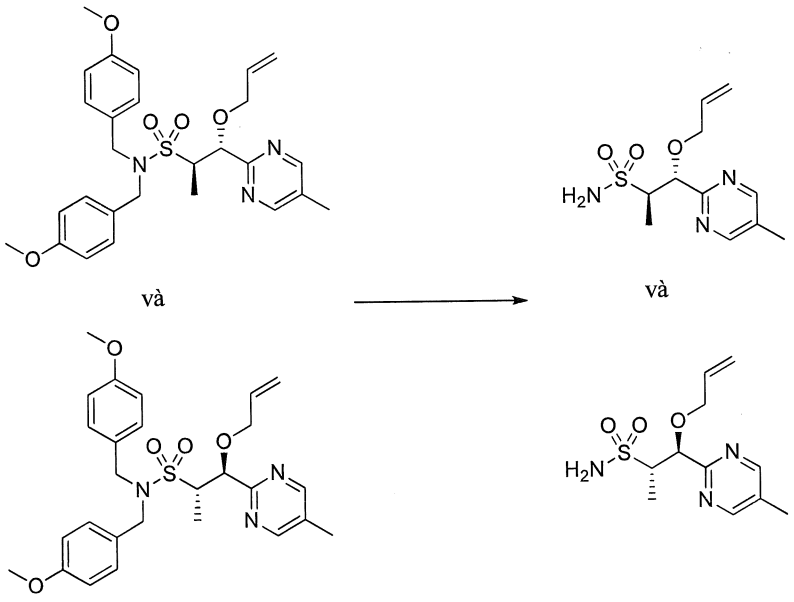
(1S,2R)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 25.0. Hợp chất theo Ví dụ 25.01 (1,39g, 2,7mmol) được hòa tan trong TFA (15ml). Tiếp đó, anisol (620µl, 5,7mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 29 giờ và sau đó được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 4,5% đến 100% MeOH trong DCM trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 25.0 (682mg, hiệu suất 93%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 272,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 26.0: Điều chế (1R,2R)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



11.05 26.01

(1R,2R)-1-(alyloxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(alyloxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 26.01. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF, 9,1ml, 9,1mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 11.05 (3,18g, 6,7mmol) trong THF (70ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 5 phút, alyl bromua (2,3ml, 27.0mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu vàng sáng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút và sau đó được làm ấm đến 0°C và khuấy thêm trong thời gian 1,75 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước theo tỷ lệ 11:1 (110ml) và sau đó được chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 5% đến 75% EtOAc trong hexan trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 26.01 (1,62g, hiệu suất 47%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

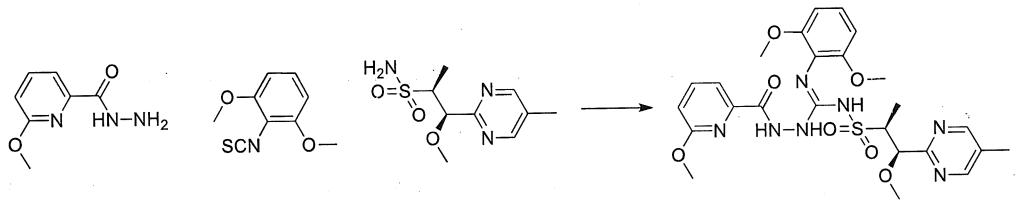


26.01 26.0

(1R,2R)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(alyloxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 26.0. Hợp chất theo Ví dụ 26.01 (1,62g, 3,2mmol) được hòa tan trong TFA (13ml). Tiếp đó, anisol (755µl, 6,9mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 21,5 giờ và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 4,5% đến 100% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất 26.0 (807mg, hiệu suất 94%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 272,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ A

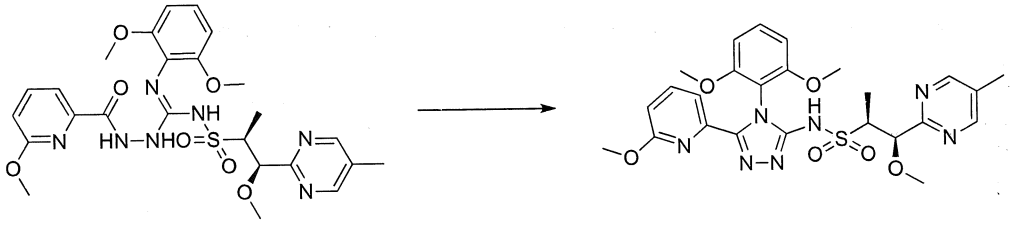
Ví dụ 27.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



1.0 14.0 27.01

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 27.01. Xezi cacbonat (1,07g, 3,27mmol) được bổ sung một lần vào bình chứa hợp chất 14.0

(617mg, 2,51mmol) và hợp chất 1.0 (522mg, 2,67mmol) trong ACN (7,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 23°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 19 giờ, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (454mg, 2,71mmol) và tiếp đó là nitrat bạc (859mg, 5,06mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Hỗn hợp này được để ấm đến 23°C và được theo dõi theo phương pháp TLC và LC-MS. Sau thời gian 5 phút nữa, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn màu đen này được pha loãng bằng DCM rồi được nạp vào cột silicagel (0% đến 70% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp tiếp đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra màng màu cam nhạt mà được hóa rắn thành bọt dính màu trắng đục là (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)hyđrazincarboximiđamit 27.01 (1,35g, 2,36mmol, hiệu suất 94%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (dương) m/e: 574,2 $(M+H)^+$.



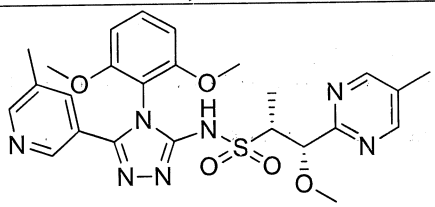
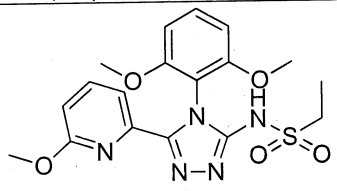
27.01 27.0

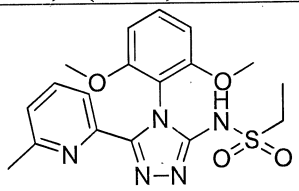
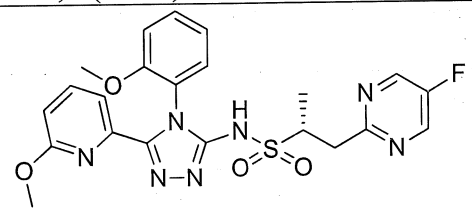
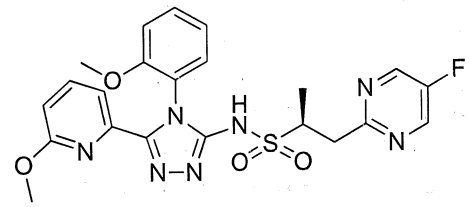
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 27.0. Axit metansulfonic (0,55ml, 8,48mmol) được bổ sung nhỏ giọt một cách cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng vào bình chứa (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metyl-pyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)hyđrazincarboximiđamit 27.01 (1,35g, 2,36mmol) trong 1,4-đioxan (6,6ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung axit metansulfonic, hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng trước ở nhiệt độ 90°C. Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh một cách cẩn thận bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH ~7. Chất rắn được lọc, rửa một lần bằng nước, và sau đó được tạo huyền phù trong IPA. Sau thời gian 5 phút, huyền phù được lọc để tạo ra chất rắn màu trắng là

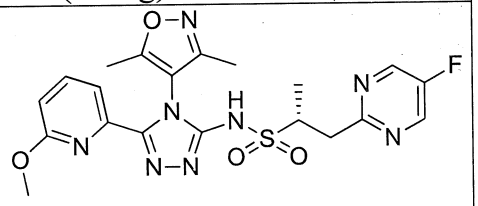
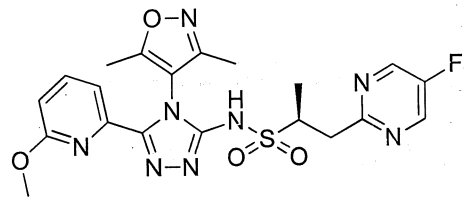
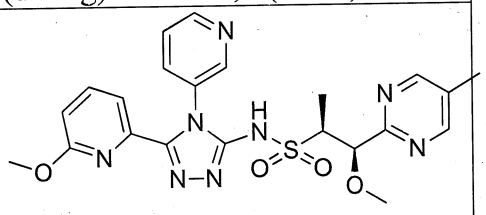
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit 27.0, (800mg, 1,44mmol, hiệu suất 61,0%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,80 (dd, *J*=8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 4,82 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H) 3,63 (s, 3H), 3,42 (dd, *J*=7,1, 3,7 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). MS (dương) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

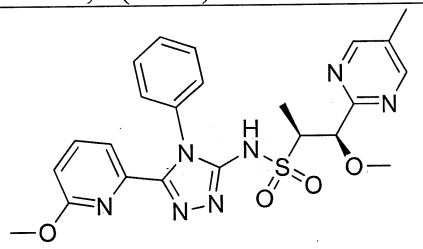
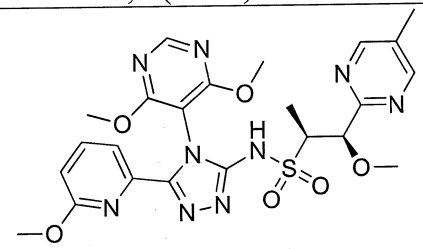
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

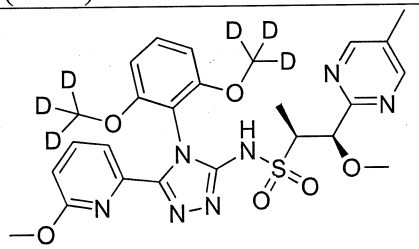
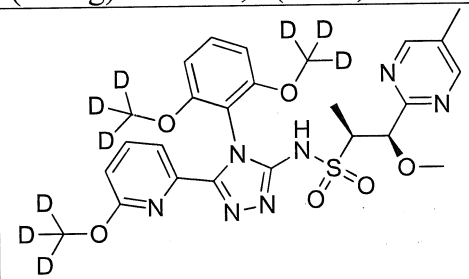
Bảng 10

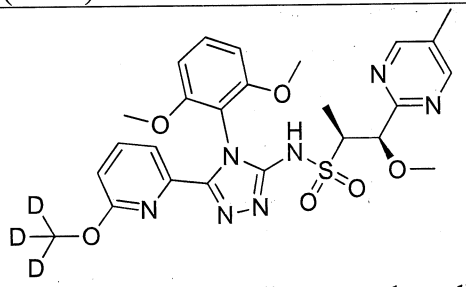
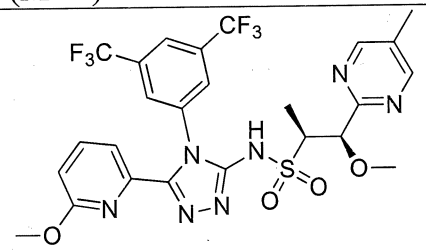
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
28.0	(1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, (tạo ra được từ chất đồng phân đối ảnh phụ theo Ví dụ 14.0), Ví dụ 1.0, 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp trên thị trường)	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 8,47 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 7,50 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,83 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (qd, *J*=6,9, 3,6 Hz, 1H), 3,14 - 3,18 (m, 3H), 2,27 (s, 3H,), 2,23 - 2,26 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS (dương) m/e: 540,2 $(M+H)^+$.
29.0	Hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic, Ví dụ 1.0, etansulfonamit	 N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-

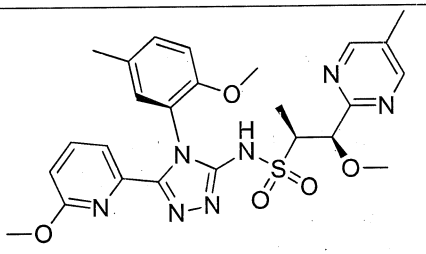
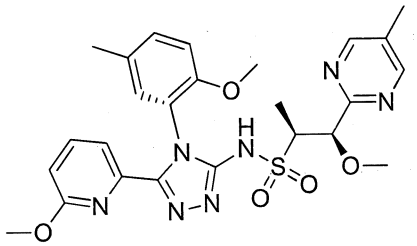
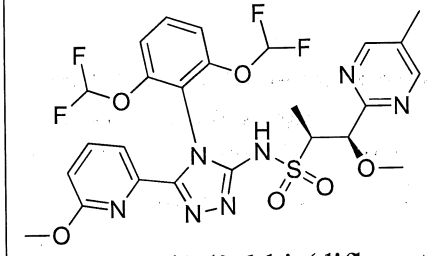
		triazol-3-yl)etansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 3H), 3,67 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 2,88 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H). MS (dương) m/e: 420,1 $(M+H)^+$.
30.0	6-metylpicolino hyđrazit (Ví dụ 3.10) và hợp chất theo Ví dụ 1.0 và etansulfonamit	 N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 7,75 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,80 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 2,89 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,14 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 404,1 $(M+H)^+$.
31.0	Hợp chất theo Ví dụ 1.2 và hợp chất theo Ví dụ 9.0 và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic	 và  (2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ

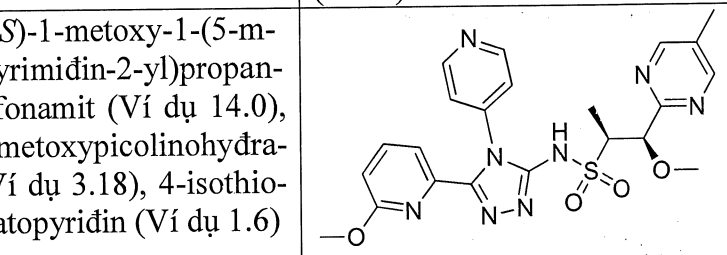
		13,38 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,76 - 8,88 (m, 2H), 7,81 (dd, *J*=8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 2H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 7,05 (td, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43 - 3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 1,11 (dd, *J*=8,7, 6,7 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.
32.0	3,5-đimetyl-4-isoxazoyl isothioxyanat và hợp chất theo Ví dụ 9.0 và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic	 và  (2R)-N-(4-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (2S)-N-(4-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 (br. s, 1H), 8,78 - 8,87 (m, 2H), 7,88 (dd, *J*=8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J*=9,7, 4,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J*=14,5, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 2,23 (d, *J*=2,7 Hz, 3H), 2,04 (d, *J*=2,4 Hz, 3H), 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 489,1 $(M+H)^+$.
33.0	3-pyriđyl isothioxyanat và hợp chất theo Ví dụ 14.0 và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic	

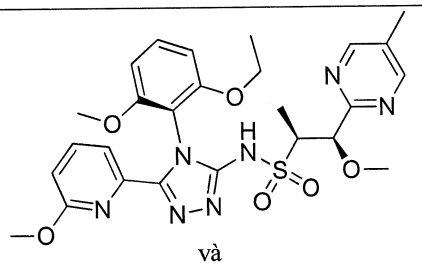
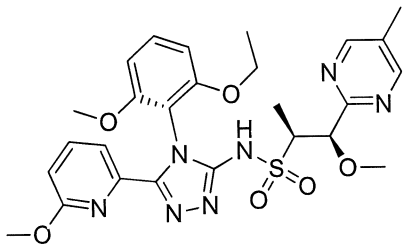
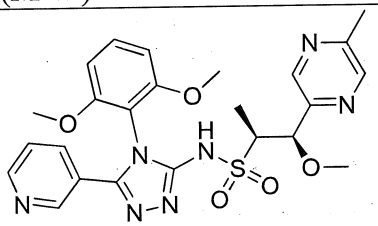
		(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 13,49 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 4H), 7,89 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*=4,8, 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,38 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 497,3 $(M+H)^+$.
34.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), isothioxyanatobenzen (do Aldrich cung cấp)	 (1*R*,2*S*)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 13,34 (br. s., 1H), 8,65 (s, 2H), 7,82 (dd, *J*=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 2H), 6,83 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 496,1 $(M+H)^+$.
35.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyri-

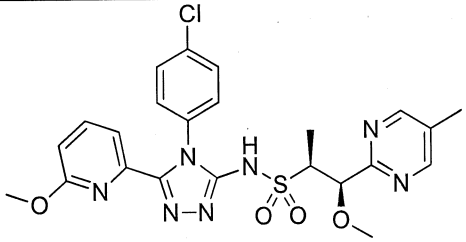
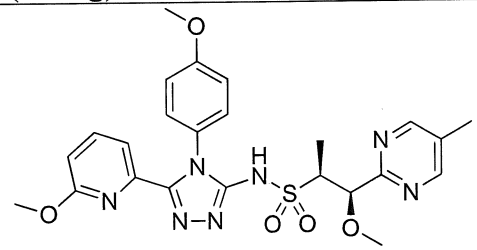
		miđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ = 8,69 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,66-7,84 (m, 2H), 6,83 (dd, *J*=8,1, 0,9 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,26 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 558,2 $(M+H)^+$.
36.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 2-isothioxyanato-1,3-đi([^{2}H$_3$]metoxy)benzen (Ví dụ 1.4)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis ([^{2}H$_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8,62 (s, 2H), 7,51-7,71 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=6,9, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,4, 1,1 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=6,9, 4,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 562,3 $(M+H)^+$.
37.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-([^{2}H$_3$]metoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.40), 2-isothioxyanato-1,3-đi([^{2}H$_3$]metoxy)benzen (Ví dụ 1.4)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis([^{2}H$_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-([^{2}H$_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 11,18 (br. s., 1H), 8,59 (s, 2H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,68 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=4,3 Hz,

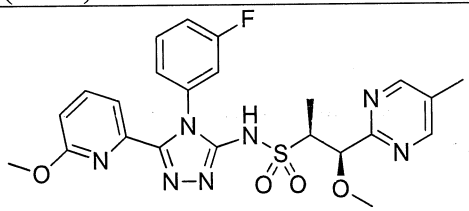
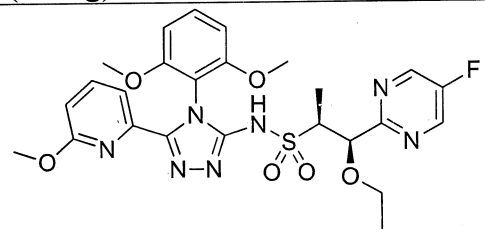
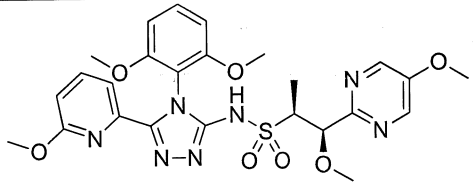
		1H), 3,64-3,83 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 565,3 $(M+H)^+$.
38.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-([$^2H_3$]metoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.40), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-([$^2H_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 11,19 (br. s., 1H), 8,59 (s, 2H), 7,52-7,67 (m, 2H), 7,30 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,97 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,2 $(M+H)^+$.
39.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0 Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1-isothioxyanato-3,5-bis(triflometyl)benzen (do Aldrich cung cấp)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8,73 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 6,75-6,83 (m, 1H), 5,04 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 632,0 $(M+H)^+$.

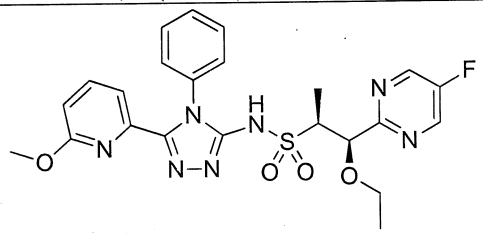
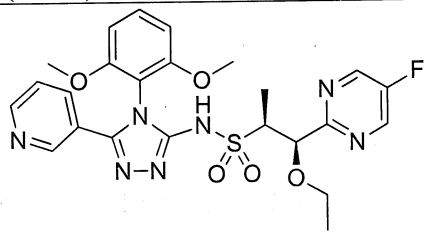
40.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 2-isothioxyanato-1-metoxy-4-metylbenzen (do Aldrich cung cấp)	 và  (1*R*,2*S*,*P*)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1*R*,2*S*,*M*)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) (các chất đồng phân lập thể quay P và M theo tỷ lệ 3:2) δ = 8,72 (s, 1,2H), 8,70 (s, 0,8H), 7,53-7,67 (m, 2H), 7,31 (d, *J*=1,9 Hz, 0,6H), 7,12-7,20 (m, 1,3H), 6,81 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 5,10 (d, *J*=3,7 Hz, 0,6H), 5,00 (d, *J*=4,7 Hz, 0,4H), 3,65-3,81 (m, 1H), 3,59 (s, 1,2H), 3,56 (s, 1,8H), 3,36 (s, 1,2H), 3,25 (s, 1,8H), 3,18 (s, 1,8H), 3,17 (s, 1,2H), 2,39 (s, 1,8H), 2,37 (s, 1,2H), 2,31 (s, 3H), 1,30-1,40 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.
41.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0),), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1,3-bis-(điflometoxy)-2-isothioxyanatobenzen (Ví dụ 1.5)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)-

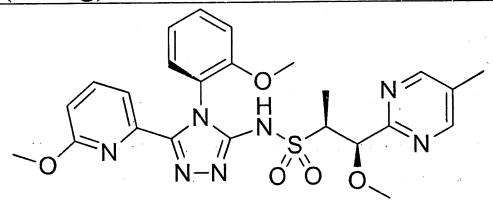
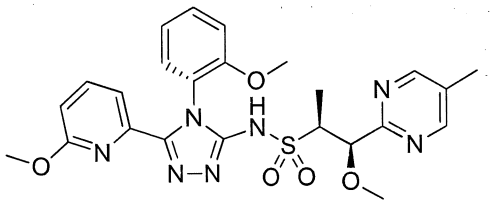
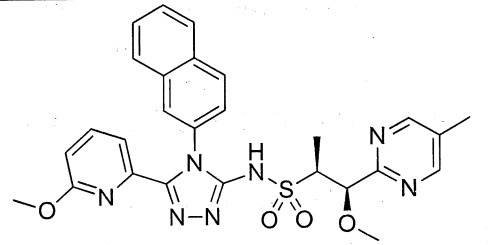
		phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8,69 (s, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,20 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,31-6,80 (m, 3H), 4,95 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 628,1 $(M+H)^+$.
42.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0),), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 4-isothioxyanatopyriđin (Ví dụ 1.6)	 (1*R*,2*S*)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4-(pyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 8,69 (dd, *J*=4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,60-8,70 (m, 3H), 7,90 (dt, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 2H), 7,51 (dd, *J*=8,2, 5,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=7,5, 1,6 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J*=7,0, 3,5 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 497,0 $(M+H)^+$.

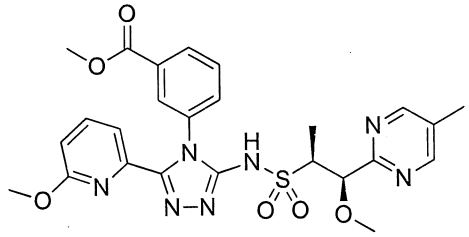
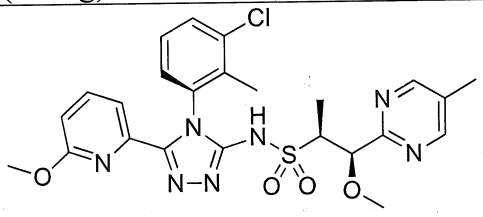
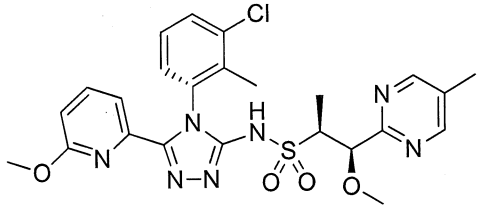
43.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1-etoxy-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 1.7)	 và  (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1*R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$)) (các chất đồng phân lập thể quay *P* và *M* theo tỷ lệ 1:1) δ = 8,76 (s, 2H), 8,75 (s, 2H), 7,54-7,70 (m, 4H), 6,70 (dd, *J*=7,7, 1,4 Hz, 2H), 6,50-6,65 (m, 4H), 5,03 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 2H), 3,93-4,07 (m, 4H), 3,80-3,91 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 2,40 (s, 6H), 1,37 (dd, *J*=6,9, 3,6 Hz, 6H), 1,12 (dt, *J*=8,5, 7,0 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.
44.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14,1), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ = 11,21 (br. s., 1H), 8,64 (br. s., 2H),

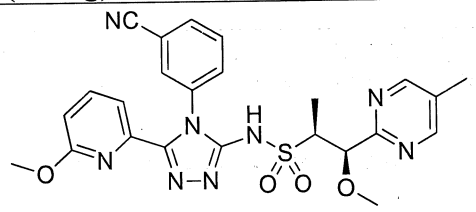
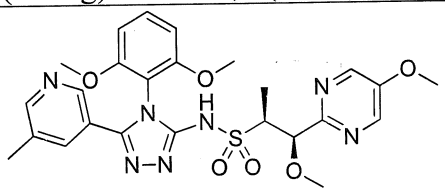
		8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,4, 4,3 Hz, 2H), 5,05 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,12 $(M+H)^+$.
45.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0) 4-clophenyl isothioxyanat (do Fluka cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(4-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,75 (dd, *J*=8,1, 0,8 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J*=7,1, 3,3 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
46.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 4-metoxyphenyl isothioxyanat (do Sigma-Aldrich cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 2H), 7,65 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 6,74 (dd, *J*=8,2, 0,7 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dd, *J*=7,0, 3,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,1

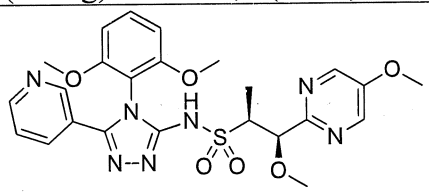
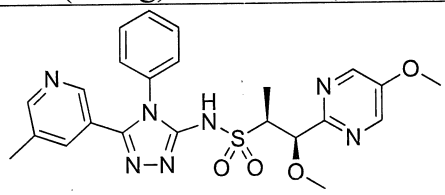
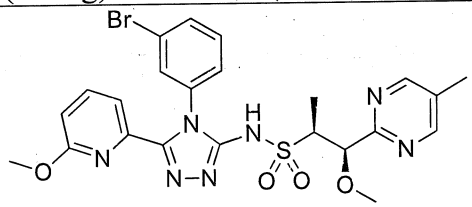
		$(M+H)^+$.
47.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-3-isothioxyanato-benzen (do Sigma-Aldrich cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,71 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 6,77 (dd, *J*=8,2, 1,0 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*=7,1, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
48.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, (Ví dụ 14,5), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,03 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,5, 3,2 Hz, 2H), 5,02 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,46 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 574,2 $(M+H)^+$.
49.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.8), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-

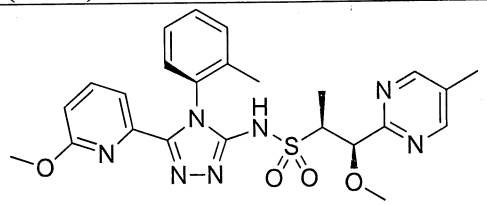
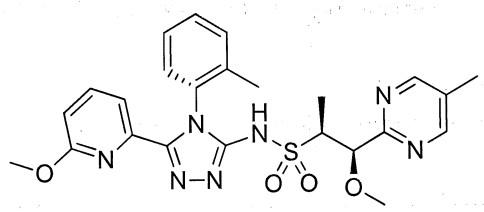
	cung cấp)	pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,13 (br. s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 572,2 $(M+H)^+$.
50.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.5), phenyl isothioxyanat (do Sigma-Aldrich cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 2H), 7,66 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J*=7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,39-3,56 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,08 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
51.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.5), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,66-8,72 (m, 2H), 8,63 (s, 2H), 8,01 (dt, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,44 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=8,6,

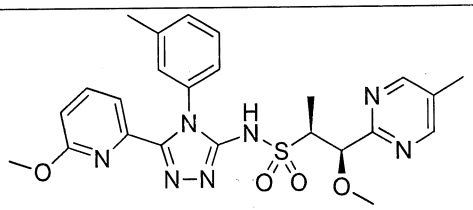
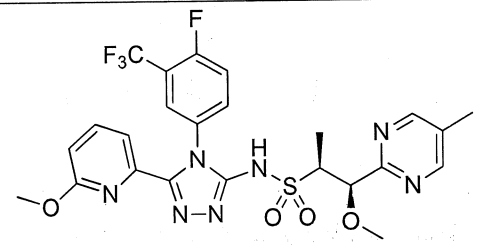
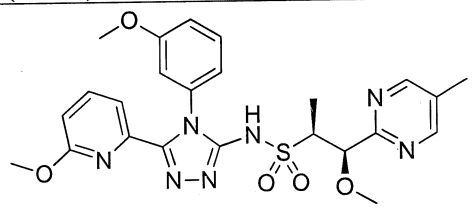
		4,0 Hz, 2H), 5,04 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,73-3,82 (m, 7H), 3,52 (qd, *J*=7,0, 5,4 Hz, 2H), 1,45 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
52.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-2-metoxybenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S, P)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S, M)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,20 (br. s, 1H), 8,62 (s, 1,2H), 8,60 (s, 0,8H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1,5H), 7,33-7,44 (m, 1,5H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, *J*=3,4 Hz, 0,6H), 4,99 (d, *J*=4,2 Hz, 0,4H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,60 (s, 1,2H), 3,56 (s, 1,8H), 3,37 (s, 1,2H), 3,29 (s, 1,8H), 3,14 (s, 3H), 2,34 (s, 1,8H), 2,32 (s, 1,2H), 1,38 (dd, *J*=7,0, 1,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.
53.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2-isothioxyanato-naphtalen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-

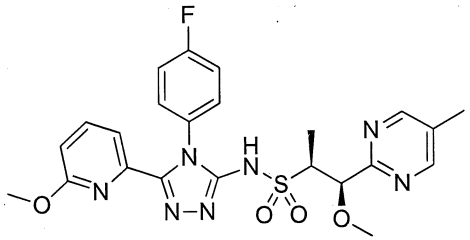
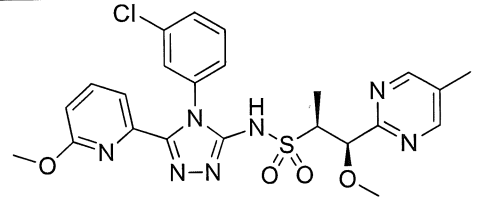
		2-pyriđinyl)-4-(2-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,72 (s, 2H), 7,76-7,99 (m, 4H), 7,48-7,70 (m, 4H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 5,10 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J*=6,8, 3,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.
54.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), metyl 3-isothioxyanato-benzoat (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 metyl 3-(3-((((1S,2R)-2-metoxy-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etyl)sulfonyl)amino)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoat ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 2H), 8,11 (dt, *J*=3,7 Hz, 1H), 8,00 (t, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,54-7,70 (m, 4H), 6,75 (dd, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=7,1, 3,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.
55.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-clo-3-isothioxyanato-2-metylbenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxy-picolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(3-clo-2-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

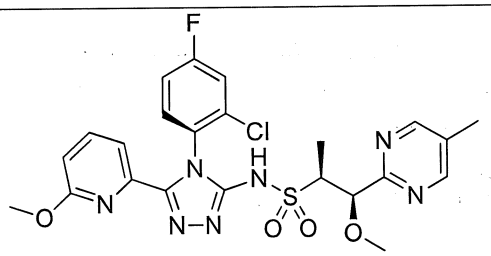
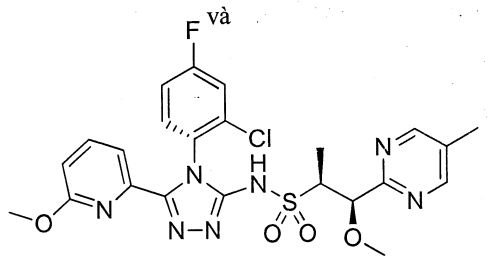
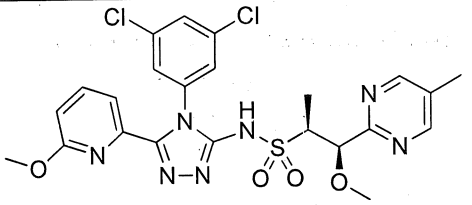
		metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(3-clo-2-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, *J*=8,0 Hz, 0,5H), 7,28-7,34 (m, 1,5H), 7,14-7,25 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 1H), 5,13 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 5,06 (d, *J*=4,4 Hz, 0,5H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,24 (s, 1,5H), 3,17 (s, 3H), 2,42 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=6,9 Hz, 1,5H), 1,30 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
56.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 3-isothioxyanato-benzonitril (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3-xyanophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,77 (s, 2H), 7,59-7,79 (m, 6H), 6,79 (dd, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,12 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J*=7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 521,2 $(M+H)^+$.
57.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.8), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do JPM^2 Pharmaceuticals cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,51 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,39 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, *J*=3,0 Hz, 1H),

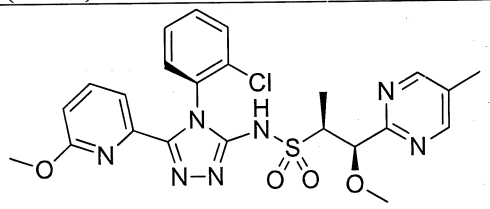
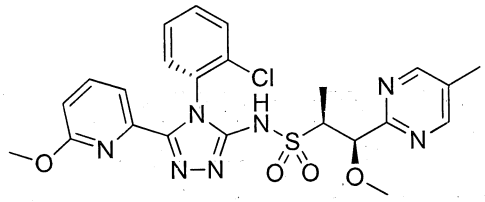
		7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.
58.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.8), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67-8,73 (m, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,05 (dt, *J*=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,44 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,97 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, *J*=7,0, 4,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.
59.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.8), phenyl isothioxyanat (do Sigma-Aldrich cung cấp), 5-metylnicotino-hyđrazit (do JPM^2 Pharmaceuticals cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 2H), 5,06 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=6,9, 3,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 496,1 $(M+H)^+$.
60.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-bromo-3-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-	

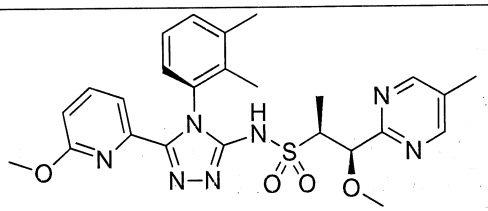
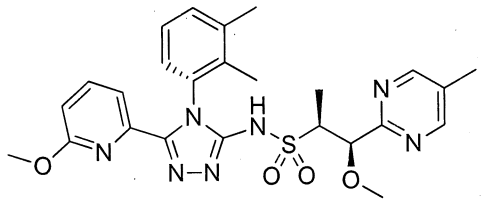
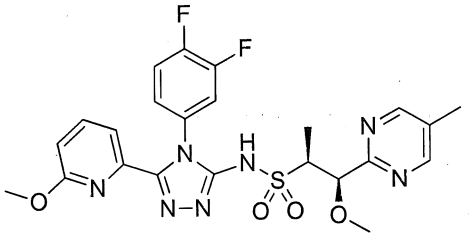
	hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	(1R,2S)-N-(4-(3-bromophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,55-7,71 (m, 4H), 7,31-7,36 (m, 2H), 6,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J*=7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.
61.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-2-metylbenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 3,5H), 7,15 (d, *J*=7,6 Hz, 0,5H), 6,74 (t, *J*=2,1 Hz, 0,5H), 6,72 (t, *J*=2,0 Hz, 0,5H), 5,09 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 5,05 (d, *J*=3,9 Hz, 0,5H), 3,67 (ddd, *J*=16,2, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,12 (s, 3H), 2,39 (s, 1,5H), 2,38 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H), 1,32 (d, *J*=7,2 Hz, 1,5H), 1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,2 $(M+H)^+$.

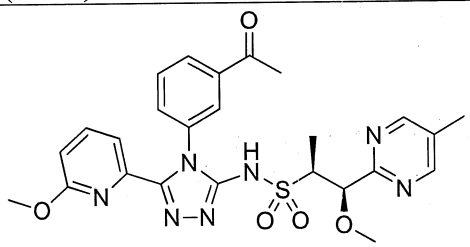
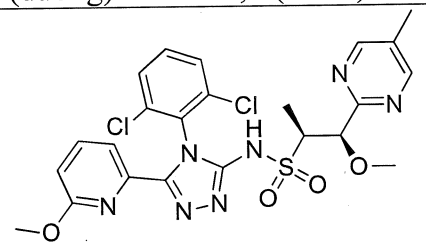
62.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-3-metylbenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 6,74 (dd, *J*=8,3, 0,8 Hz, 1H), 5,09 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*=7,1, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,2 $(M+H)^+$.
63.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-4-isothioxyanato-2-(triflometyl)-benzen (do FSSI cung cấp) 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(4-flo-3-(triflometyl)-phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 2H), 7,58-7,74 (m, 4H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,79 (dd, *J*=7,9, 1,3 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 582,2 $(M+H)^+$.
64.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-3-metoxybenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(3-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

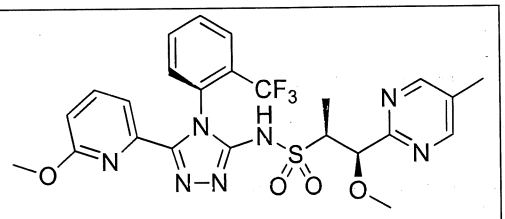
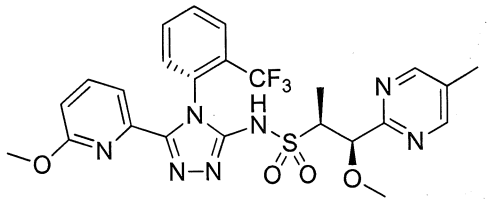
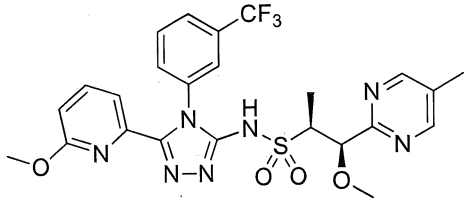
		(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,32 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 6,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,09 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, *J*=7,0, 3,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.
65.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-4-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,35 (d, *J*=4,7 Hz, 2H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,76 (dd, *J*=8,2, 0,9 Hz, 1H), 5,11 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,63-3,74 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
66.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-clo-3-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,0, 0,9 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J*=6,8, 3,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,36

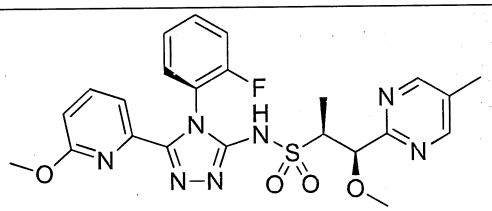
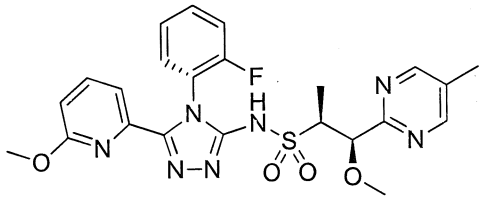
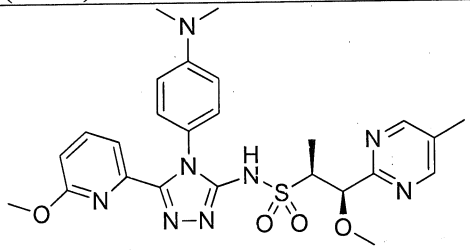
		(d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
67.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2-clo-4-flo-1-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxy-picolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2-clo-4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2-clo-4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,62-7,71 (m, 2,5H), 7,45 (dd, *J*=8,8, 5,4 Hz, 0,5H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 1H), 5,13 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 5,04 (d, *J*=4,2 Hz, 0,5H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,36 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,23 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 2,41 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 1,35 (d, *J*=6,9 Hz, 1,5H), 1,30 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.
68.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1,3-điclo-5-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3,5-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

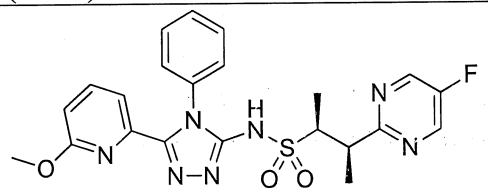
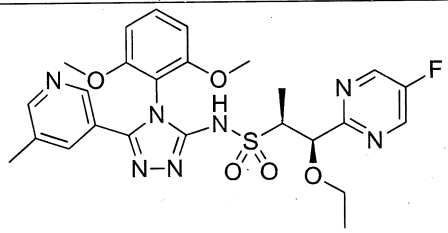
		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 2H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,46 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=1,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 564,0 $(M+H)^+$
69.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-clo-2-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 2,5H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 2,5H), 6,71-6,78 (m, 1H), 5,10 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 5,02 (d, *J*=4,4 Hz, 0,5H), 3,60-3,76 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,11 (s, 3H), 2,39 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H), 1,32 (d, *J*=7,2 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

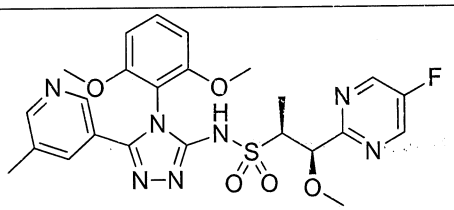
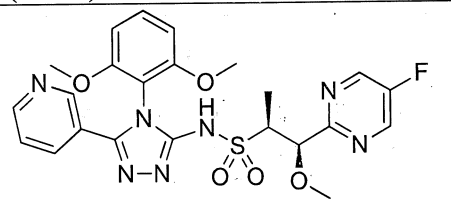
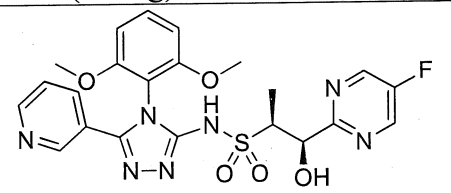
70.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-2,3-đimetylbenzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2,3-đimetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2,3-đimetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,11-7,25 (m, 2,5H), 6,98 (d, *J*=7,7 Hz, 0,5H), 6,74 (t, *J*=2,0 Hz, 0,5H), 6,71 (t, *J*=2,0 Hz, 0,5H), 5,12 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 5,08 (d, *J*=4,1 Hz, 0,5H), 3,68 (ddd, *J*=18,9, 7,0, 3,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 1,5H), 3,22 (s, 1,5H), 3,13 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 1,31 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H), 1,26 (d, *J*=7,0 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.
71.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1,2-điflo-4-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3,4-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 2H), 7,59-7,73 (m, 2H), 7,29-7,37 (m,

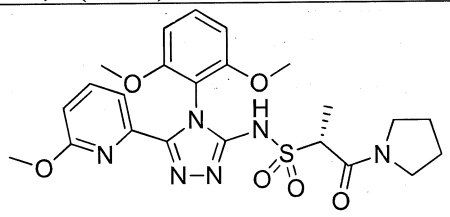
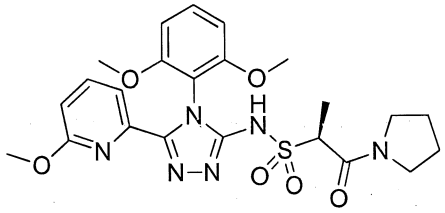
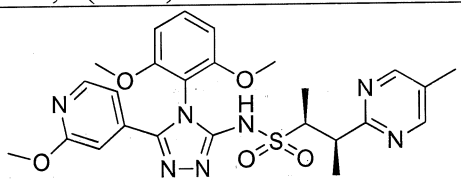
		1H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,79 (dd, *J*=8,3, 0,8 Hz, 1H), 5,11 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,68 (dq, *J*=7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.
72.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-(3-isothioxyanatophenyl)etanon (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(3-axetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,73 (s, 2H), 8,02 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,91 (t, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,57-7,71 (m, 4H), 6,75 (dd, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,09 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*=7,0, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 538,1 $(M+H)^+$.
73.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1,3-điclo-2-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 2H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,77 (dd, *J*=7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,01 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J*=7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 564,0 $(M+H)^+$.

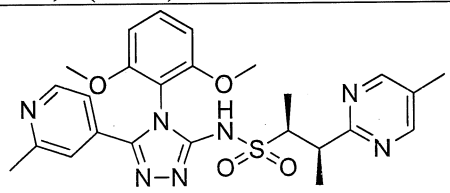
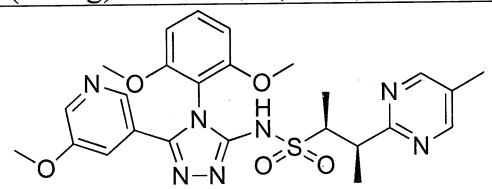
74.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-2-(triflometyl)-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxy-picolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,52-7,80 (m, 6H), 6,69-6,74 (m, 1H), 5,09 (d, *J*=3,5 Hz, 0,5H), 4,94 (d, *J*=4,7 Hz, 0,5H), 3,56-3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,03 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 2,39 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,25-1,38 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 564,2 $(M+H)^+$.
75.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-isothioxyanato-3-(triflometyl)-benzen (do FSSI cung cấp) 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 2H), 7,56-7,76 (m, 6H), 6,76 (dd, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,37 (s, 4H), 1,35 (d,

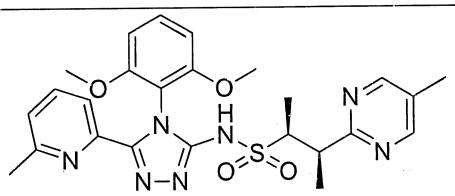
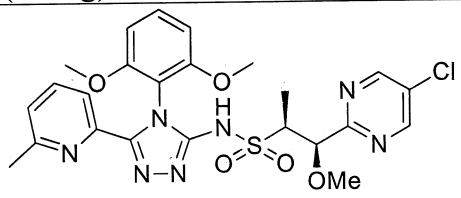
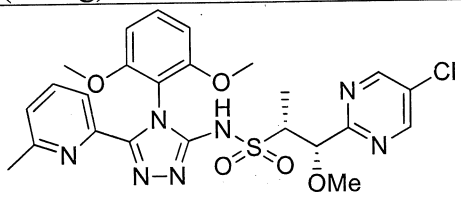
		J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 564,2 $(M+H)^+$.
76.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-2-isothioxyanato-benzen (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 2,5H), 7,38-7,50 (m, 1,5H), 7,31 (m, 0,5H), 7,13-7,27 (m, 1,5H), 6,72-6,79 (m, 1H), 5,11 (d, *J*=3,4 Hz, 0,5H), 5,02 (d, *J*=3,9 Hz, 0,5H), 3,70 (td, *J*=7,1, 3,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 1,5H), 3,27 (s, 1,5H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
77.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 4-isothioxyanato-N,N-đimetylanilin (do FSSI cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(4-(đimetylamino)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,72 (s, 2H),

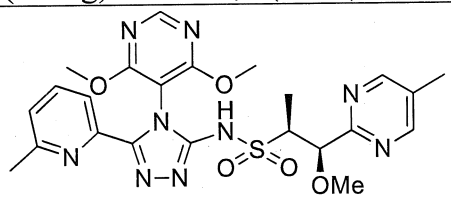
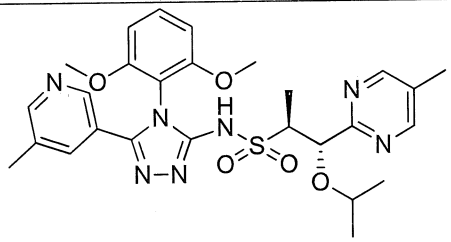
		7,66 (dd, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,06 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 6,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,13 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 539,2 $(M+H)^+$.
78.0	(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), phenyl isothioxyanat, (do Sigma-Aldrich cung cấp), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 (2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,81 (dt, *J*=16,3, 6,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,37 (dd, *J*=6,8, 1,4 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 484,1 $(M+H)^+$.
79.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, (Ví dụ 14.5), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotino-hyđrazit (do JPM^2 Pharmaceuticals cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl-)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H), 8,45 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,6, 4,2 Hz, 2H), 5,03 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,71-3,83 (m, 7H), 3,52 (td, *J*=7,0, 2,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,46 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 558,2 $(M+H)^+$.

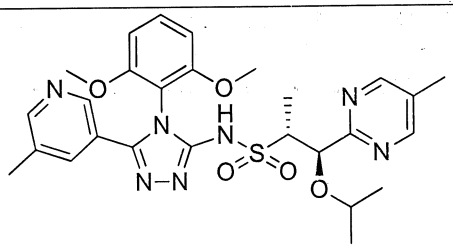
80.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.2), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotino-hyđrazit (do JPM[2] Pharmaceuticals cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl-)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl-)-1-metoxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,10 (br. s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,71-3,80 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
81.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.2), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl-)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,11 (br. s, 1H), 8,61-8,66 (m, 4H), 7,80 (dt, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,31 (dd, *J*=7,7, 5,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,71-3,79 (m, 7H), 3,35 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
82.0	(1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.6), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit 3149269. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,11 (br. s, 1H), 8,57-8,70 (m, 4H), 7,76

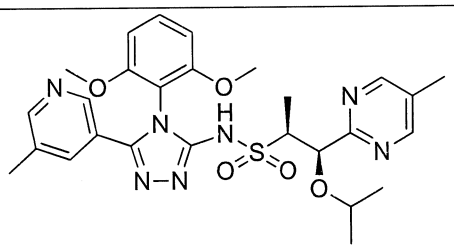
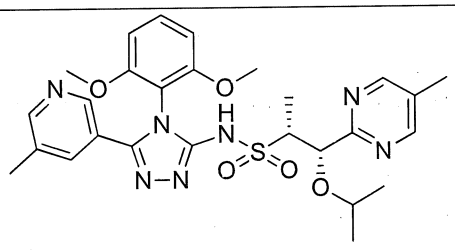
		(dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 6,66 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,97 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J*=7,0, 1,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,25 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
83.0	(R)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit và (S)-1-oxo-1-(pyroliđin-1-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15.0), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp)	 và  (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,58-7,60 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=6,7, 2,3 Hz, 1H), 6,58-6,65 (m, 2H), 4,24 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J*=10,2, 6,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,41-3,57 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,83-2,01 (m, 4H), 1,59 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,2 $(M+H)^+$.
84.0	(2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 2-metoxyisonico-tinohyđrazit (do Combi-Blocks Inc. cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxypyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-

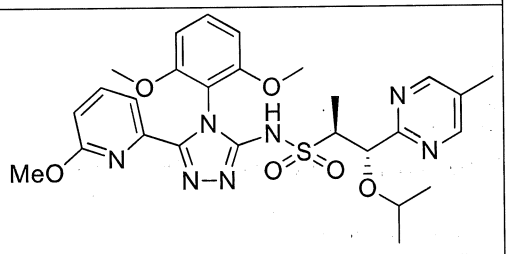
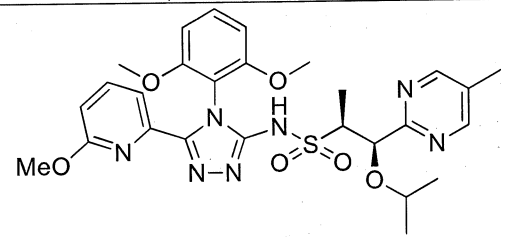
	1.0)	yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,35 (br. s., 1H), 8,53 (s, 2H), 8,09 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*=5,4, 1,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,61 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 3,66-3,80 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (dd, *J*=11,1, 7,1 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
85.0	(2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 2-metylisonicotinohyđrazit (Ví dụ 3.2), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,41 (br. s., 1H), 8,53 (s, 2H), 8,42 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,62 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (dd, J=10,1, 7,1 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.
86.0	(2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 5-metoxynicotinohyđrazit (Ví dụ 3.43), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxypyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,35 (br. s., 1H), 8,54 (s, 2H), 8,32 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 6,62 (dd, *J*=8,5, 4,5 Hz, 2H), 3,83-3,98 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (t, *J*=7,2 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

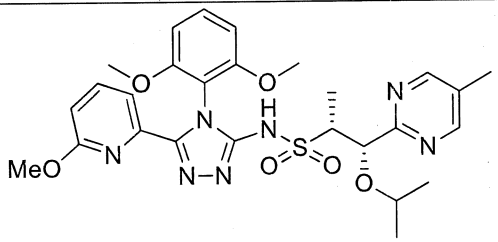
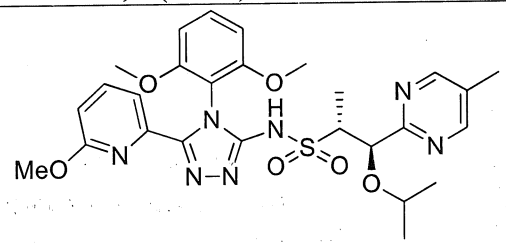
87.0	(2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.10), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,28 (br. s., 1H), 8,53 (s, 2H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=6,7, 2,0 Hz, 1H), 6,51 đến 6,65 (m, 2H), 3,86-3,99 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 6H), 2,27 (d, *J*=14,8 Hz, 6H), 1,38 (t, *J*=7,4 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,0 $(M+H)^+$.
88.0	(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, ((Ví dụ 14.3), (6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,06 (br. s., 1H), 8,72 (s, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=6,3, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,99 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,0 $(M+H)^+$.
89.0	(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.3), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,06 (br. s., 1H), 8,72 (s, 2H), 7,53-7,61 (m,

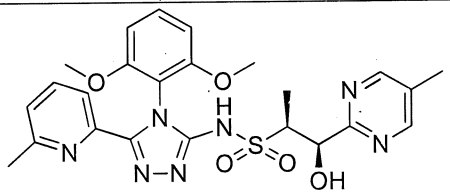
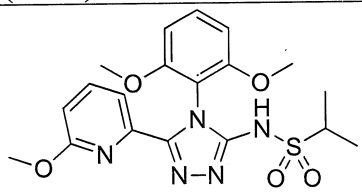
		2H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=6,3, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,99 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,0 $(M+H)^+$.
90.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.10), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,23 (br. s., 1H), 8,61 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,58-7,71 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,86-3,97 (m, 6H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,1 $(M+H)^+$.
91.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin, (Ví dụ 2.0). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86 (br. s., 1H), 8,66 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=18,8, 8,6 Hz, 2H), 4,92 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=7,2, 4,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J*=7,2

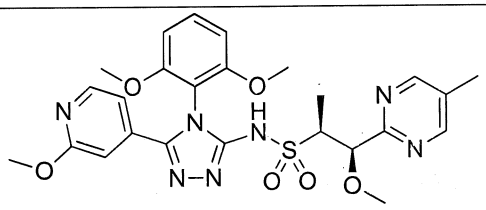
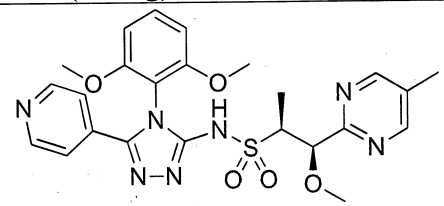
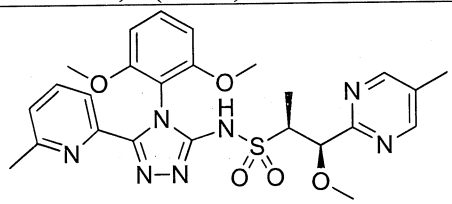
	#2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa) để phân phối pic 1.	Hz, 3H), 1,15 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.
92.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp179bar (17,9MPa), để phân phối pic 2.	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 12,86 (br. s., 1H), 8,66 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=18,8, 8,6 Hz, 2H), 4,92 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=7,2, 4,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

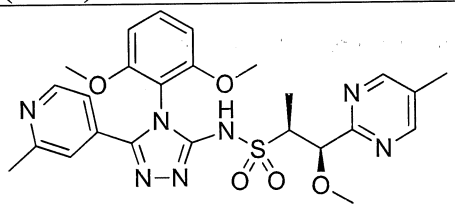
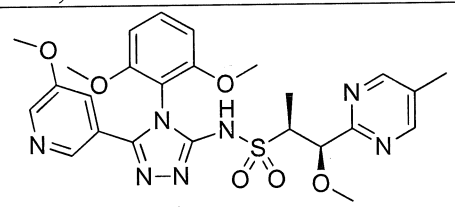
93.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa), để phân phối pic 4.	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,02 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 8H), 2,32 (d, *J*=5,1 Hz, 6H), 1,48 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.
94.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,02 (d,

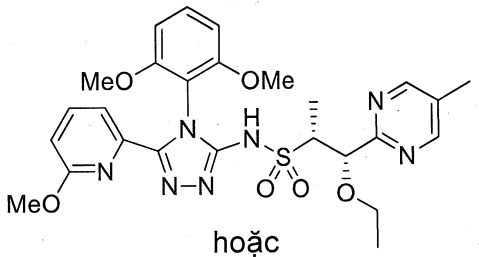
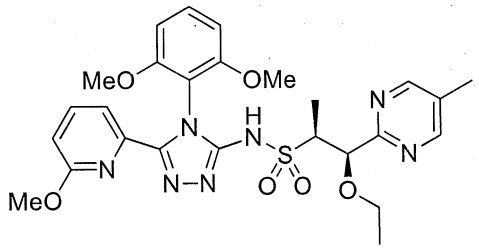
	cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa), để phân phối pic 3.	*J*=6,4 Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 8H), 2,32 (d, *J*=5,1 Hz, 6H), 1,48 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,18 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.
95.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70ml/phút, 296-nm, 156bar (15,6Mpa). 100mg được hòa tan trong 4ml MeOH / 2ml DCM, để phân phối pic 1.	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,58 (dd, *J*=15,8, 8,4 Hz, 2H), 4,91 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (dd, *J*=7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (dt, *J*=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, *J*=5,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
96.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-

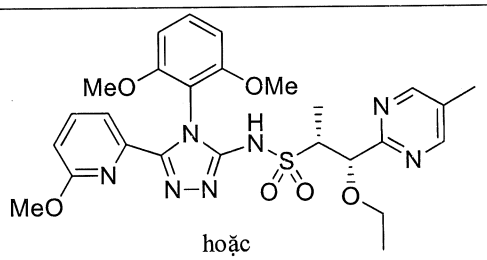
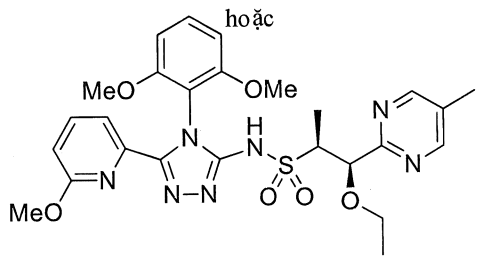
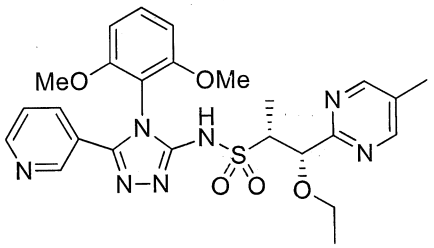
	SFC điều chế Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70ml/phút, 296nm, 156bar (15,6Mpa). 100mg được hòa tan trong 4ml MeOH / 2ml DCM, để phân phối pic 4.	triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,58 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 3,60-3,82 (m, 8H), 3,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,15-1,18 (m, 3H), 0,98 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
97.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70ml/phút, 296nm, 156bar (15,6Mpa). 100mg được hòa tan trong 4ml MeOH / 2ml DCM, để phân phối pic 2.	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,58 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 3,60-3,82 (m, 8H), 3,16 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,15-1,18 (m, 3H), 0,98 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
98.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.2). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế Chiralpak AD-H (250x20), 15% EtOH, 70ml/phút, 296nm, 156bar (15,6Mpa). 100mg được hòa tan trong	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,28 (s, 1H),

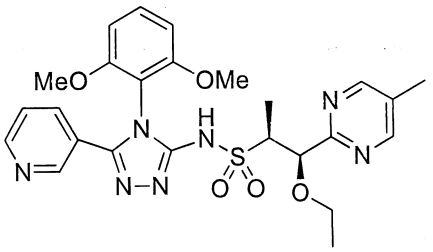
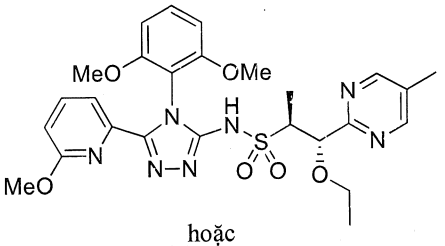
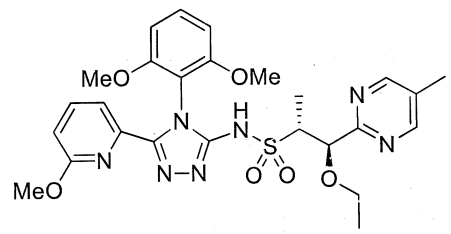
	4ml MeOH / 2ml DCM, để phân phối pic 3.	6,65-6,71 (m, 1H), 6,58 (dd, *J*=15,8, 8,4 Hz, 2H), 4,91 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (dd, *J*=7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (dt, *J*=12,2, 6,1 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, *J*=5,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.
99.0	(1R,2S)-1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 18.0), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,09 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 7,58 (d, *J*=4,5 Hz, 2H), 7,36 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *J*=4,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=10,6, 8,6 Hz, 2H), 5,61 (br. s., 1H), 4,07 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 3,81-3,95 (m, 1H), 3,71 (d, *J*=10,2 Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.
100.0	propan-2-sulfonamit (do Ark Pharm cung cấp), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis, Inc. cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 10,99 (br. s., 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,09-3,21 (m, 4H), 1,33 (d, *J*=6,9 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 433,9 $(M+H)^+$.

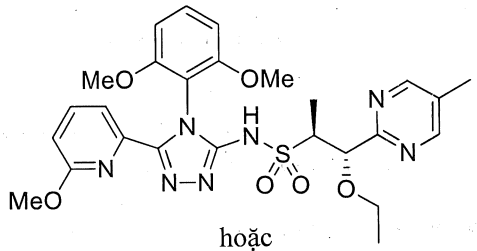
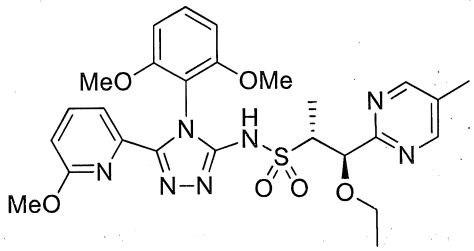
101.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2-metoxy-isonicotinohyđrazit, (do Combi-Blocks, Inc. cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxypyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,26 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 8,11 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*=5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (d, *J*=7,7 Hz, 7H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 555,9 $(M+H)^+$.
102.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), Isonicotinohyđrazit (do Frotier Scientific cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,49 (br. s., 1H), 8,59-8,69 (m, 4H), 7,52 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 6,85 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,82 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,70 (d, *J*=9,5 Hz, 6H), 3,43 (dd, *J*=7,0, 3,6 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.
103.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metylpicolinohyđrazit (Chất trung gian 3.10), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

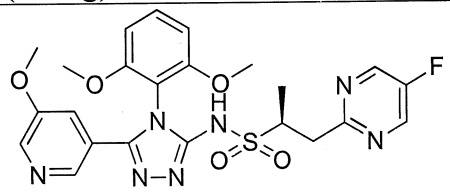
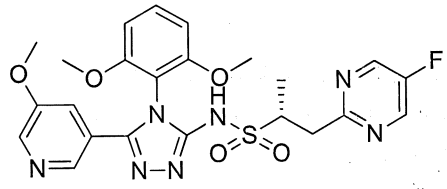
		metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)p-ropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,20 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,34 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*=6,4, 2,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,70 (d, *J*=7,3 Hz, 6H), 3,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,1 $(M+H)^+$.
104.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-m-etylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2-metylisonicotinohyđrazit (Chất trung gian 3.2), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)p-ropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,60-8,67 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 6,68 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=7,5 Hz, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). NH không quan sát được. LCMS-ESI (dương) m/z: 539,9 .
105.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-m-etylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 5-metoxynicotinohyđrazit (chất trung gian 3.43), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)p-ropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,26 (br. s., 1H), 8,61 (s, 2H), 8,32 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H), 6,63 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,97 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,70-3,83 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s,

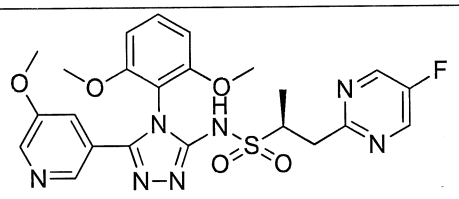
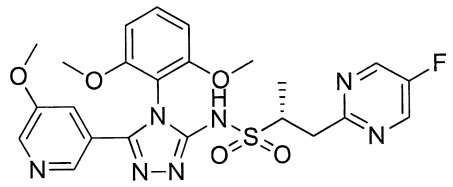
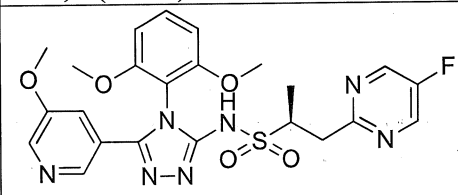
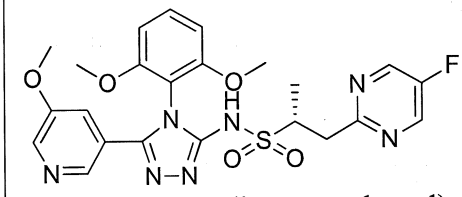
		3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 555,9 $(M+H)^+$.
106.0 107.0	(1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15.0), 6-metoxypicolino hyđrazit, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế với cột Chiralpak AS-H (250x21mm, 5µm), 20% MeOH, 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 186bar (18,6Mpa).	*Pic thứ nhất rửa giải ra:*  hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,64 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,4, 2,0 Hz, 2H), 5,01 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (dd, *J*=12,1, 6,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 569,9 $(M+H)^+$. *Pic thứ hai rửa giải ra:*

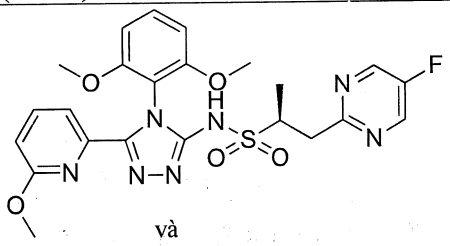
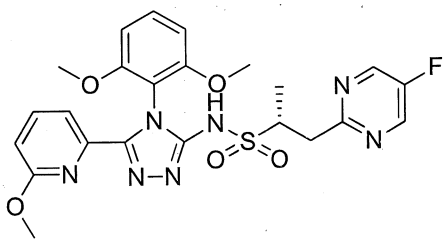
		 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,68 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,4, 2,5 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,51 (dd, *J*=12,7, 6,8 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,44 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.
108.0	(1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15.0), nicotinic hyđrazit (do Sigma-Aldrich cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-

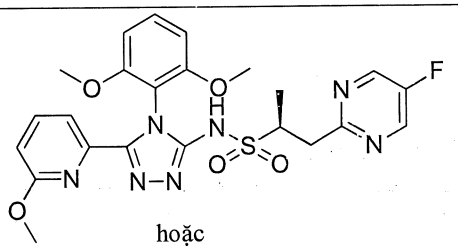
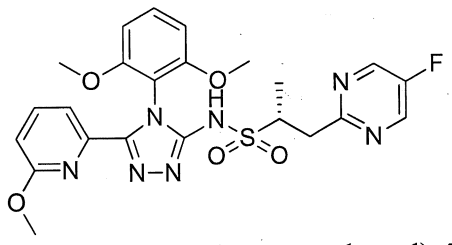
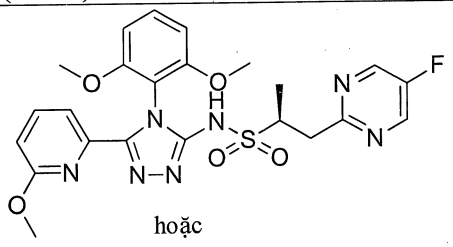
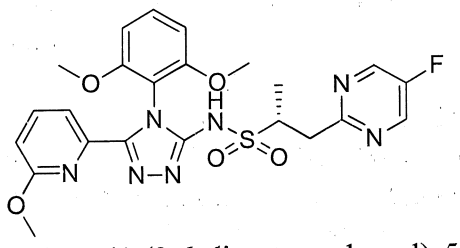
109.0	pháp SFC điều chế với cột Chiralpak AS-H (250x21mm, 5µm), 15% MeOH, 60ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp từ 206bar (20,6Mpa) đến 213bar (21,3Mpa).	sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57-8,67 (m, 4H), 7,83 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=7,9, 5,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=7,7, 6,4 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,58-8,68 (m, 4H), 7,88 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 6,62 (dd, *J*=8,4, 6,1 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
110.0	(1S,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15,1), 6-metoxypicolino hyđrazit, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế với cột Chiralpak OZ-H (250x21mm, 5µm), 40% MeOH, 70ml/phút, 220nm,	*Pic thứ nhất rửa giải ra:*  hoặc  (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-

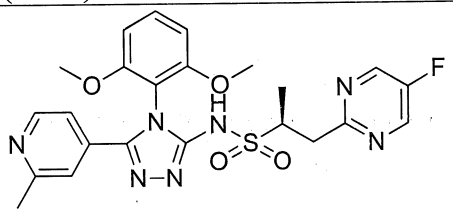
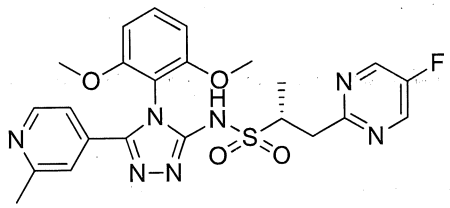
111.0	áp suất đầu nạp từ 220bar (22,0Mpa) đến 227 bar (22,7Mpa).	5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 2H), 7,61 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,59 (dd, *J*=14,2, 8,5 Hz, 2H), 4,83 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,11 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  hoặc  (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,66

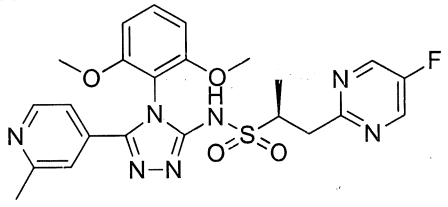
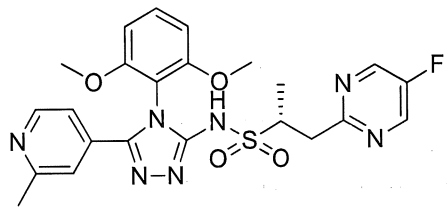
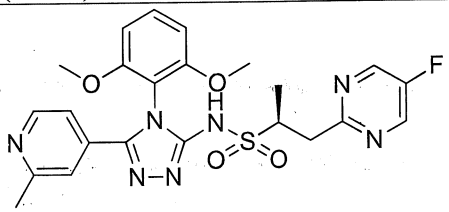
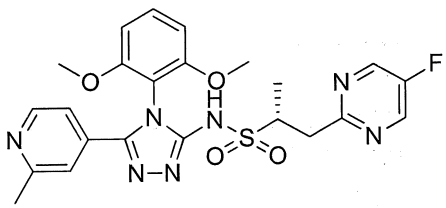
		(s, 2H), 7,61 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,61 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,83 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,73-3,83 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,10 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.
112.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0) và 5-metoxynicotinohyđrazit (Ví dụ 3.3), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), và axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho nitrat bạc, TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,19 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,34 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 6,64 (dd, *J*=8,5, 1,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,8, 9,9 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

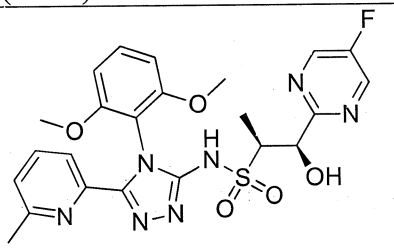
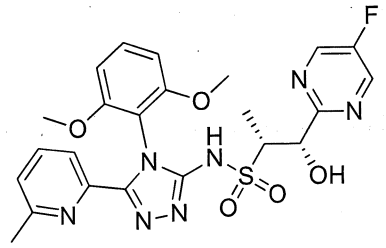
113.0	Hợp chất triệt quang 112.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml đến 1ml, 7mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,48 (br. s, 1H), 8,85 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 8,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=2,7, 1,8 Hz, 1H), 6,79 – 6,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,44 – 3,57 (m, 2H), 2,76 – 2,97 (m, 1H), 1,12 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
114.0	Hợp chất triệt quang 112.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml đến 1ml, 7mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-

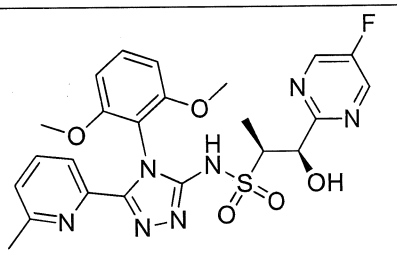
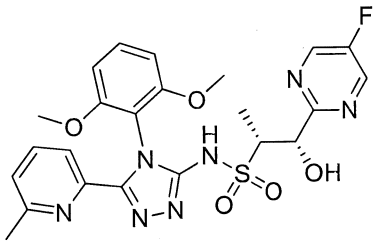
		đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,49 (br. s, 1H), 8,72-8,92 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,44 – 3,62 (m, 2H), 2,86 (dd, *J*=14,2, 10,7 Hz, 1H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
115.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0) và 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,11 (br s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 2H), 3,92 - 4,11 (m, 1H), 3,85 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (ddd, *J*=9,9, 6,7, 4,3 Hz, 1H), 3,64 - 3,75 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,8, 9,9 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

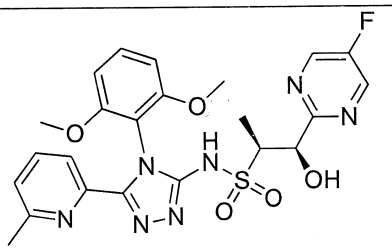
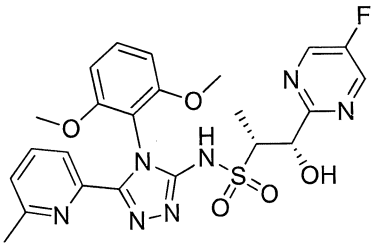
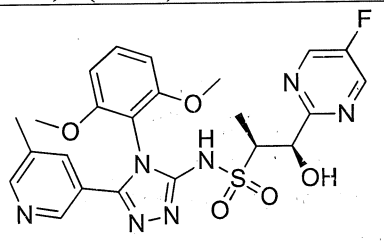
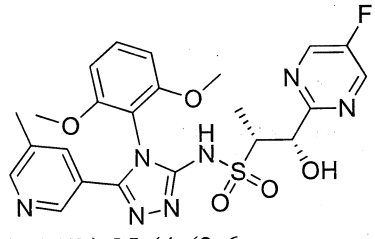
116.0	Hợp chất triệt quang 115.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 8mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,36 (br. s, 1H), 8,85 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 7,81 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,72– 6,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,42 – 3,58 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,85 (dd, *J*=14,4, 10,7 Hz, 1H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
117.0	Hợp chất triệt quang 115.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 8mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-

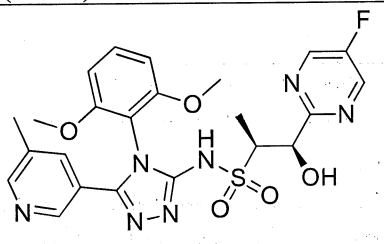
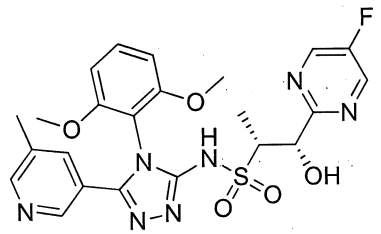
		triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,36 (br. s, 1H), 8,77 – 8,93 (m, 2H), 7,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 – 6,90 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,43 – 3,62 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,85 (dd, *J*=14,3, 10,8 Hz, 1H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
118.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0) và 2-metylisonicot-inohyđrazit (Ví dụ 3.44), 2-isothioxyanato-1,3-đim-etoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,56 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,5, 1,1 Hz, 2H), 3,79 - 3,93 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,11 (dd, *J*=14,8, 9,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.

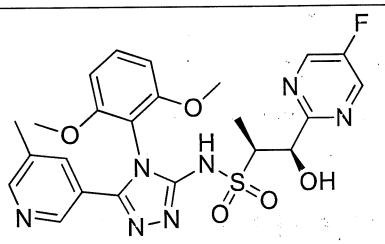
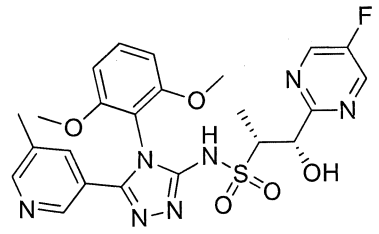
119.0	Hợp chất triệt quang 118.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 15% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml đến 1ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,54 (br. s, 1H), 8,85 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 8,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*=5,2, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=8,6, 1,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,42 – 3,62 (m, 2H), 2,85 (dd, *J*=14,4, 10,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.
120.0	Hợp chất triệt quang 118.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 15% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml đến 1ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-

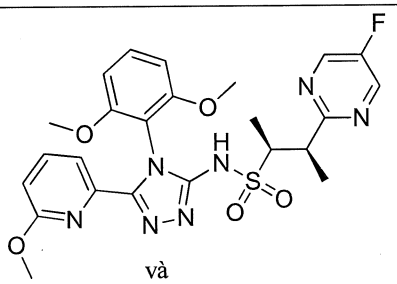
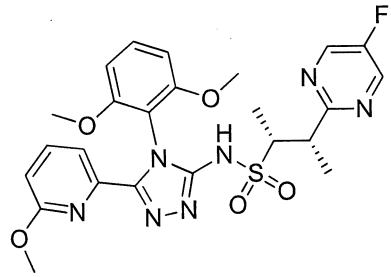
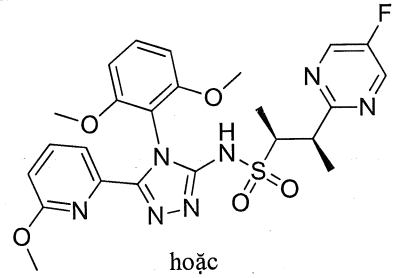
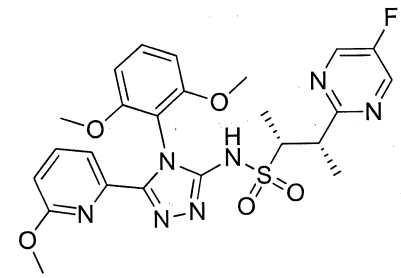
		pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 13,54 (br. s, 1H), 8,85 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 8,45 (d, *J* = 5,1Hz, 1H), 7,54 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*=5,2, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J*=8,6, 1,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,41 – 3,61 (m, 2H), 2,85 (dd, *J*=14,2, 10,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,12 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 513,8 $(M+H)^+$.
121.0	(1R,2S)-1-((tert-butylđim-etylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)-oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 11.0), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,64 (s, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,06 – 7,17 (m, 1H), 6,65 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,83 – 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz,

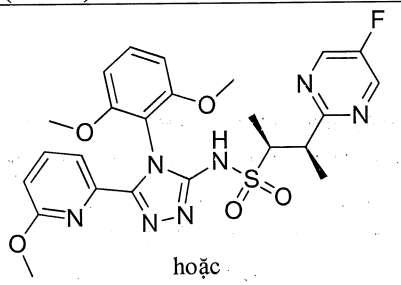
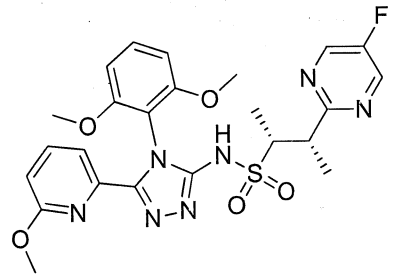
		3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
122.0	Hợp chất triệt quang 121.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 40% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 6mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,00 (br s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,36 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *J*=4,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,78 – 3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

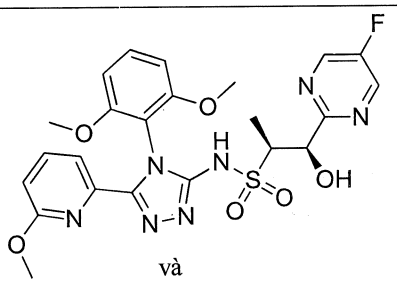
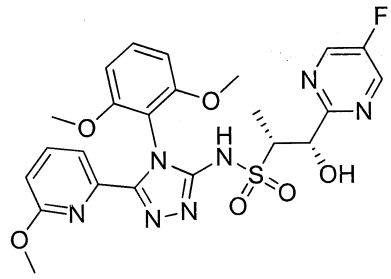
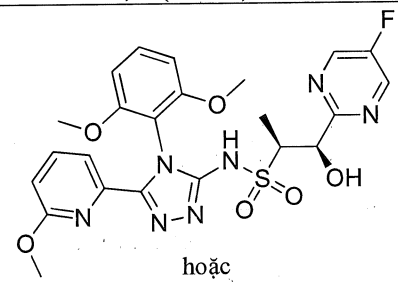
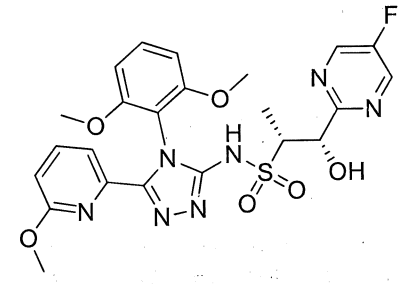
123.0	Hợp chất triệt quang 121.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 40% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 6mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,52 (s, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,28 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,50 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,74 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
124.0	(1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)-oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 11.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. ShunYi District, Beijing, Trung Quốc cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimeto-xybenzen (Ví dụ 1.0),	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-

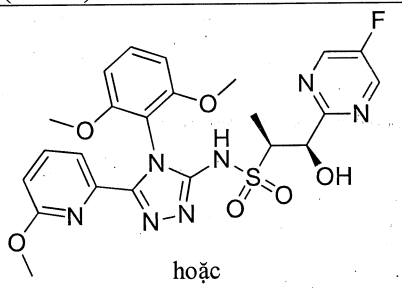
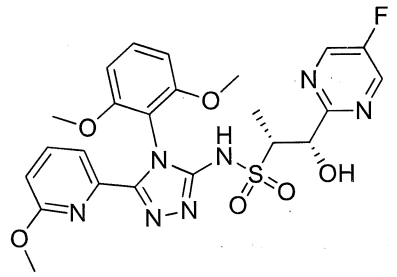
	TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic	đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,64 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,67 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,87 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,07 – 1,27 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
125.0	Hợp chất triệt quang 124.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 50ml/phút 50% IPA (0,1% N-propyl amin)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,7ml, 5mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,81 – 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7

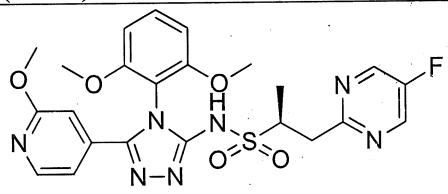
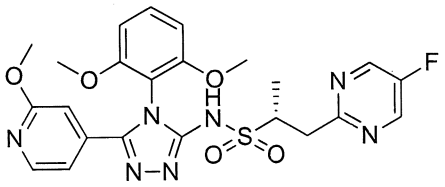
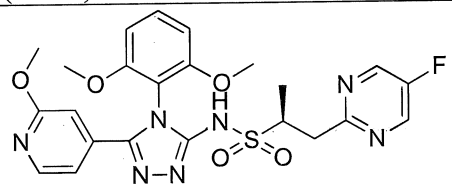
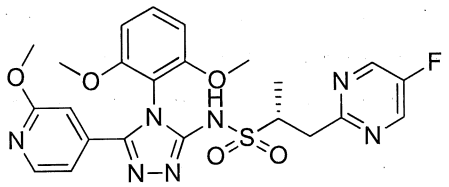
		$(M+H)^+$.
126.0	Hợp chất triệt quang 124.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 50ml/phút 50% IPA (0,1% N-propyl amin)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,7ml, 5mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,80 – 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 – 1,25 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.

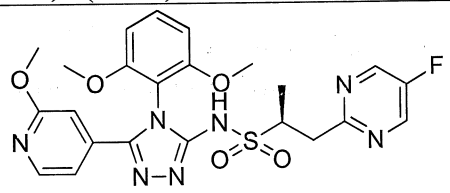
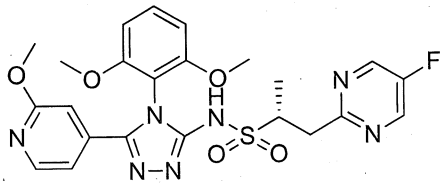
127.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic	 và  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamite ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,53 – 7,74 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,53 – 6,63 (m, 2H), 3,77 – 3,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.
128.0	Hợp chất triệt quang 127.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút 15% MeOH/-CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,8ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-

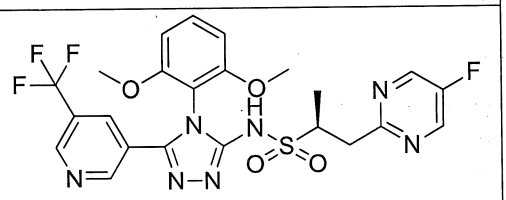
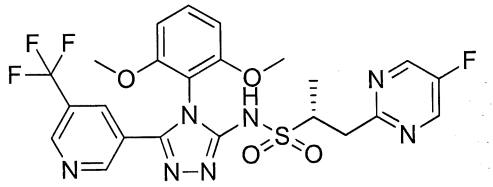
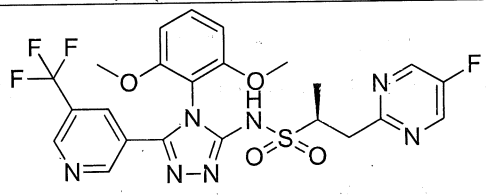
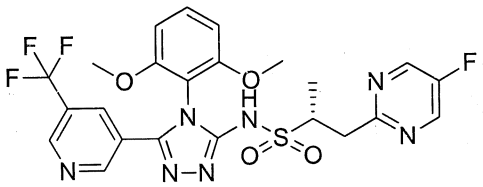
		đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,54 – 7,67 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,52 – 6,65 (m, 2H), 3,76 – 3,91 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,31 – 1,43 (m, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.
129.0	Hợp chất triệt quang 127.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút 15% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,8ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,52 – 7,72 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,59 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,36 (t, *J*=6,4 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.

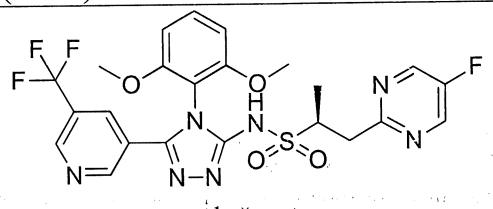
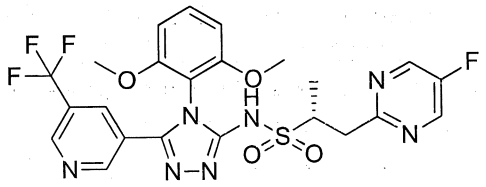
130.0	(1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)-oxy)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 11.0), 6-metoxypicolin-ohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,12 (br s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,58 – 7,71 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,81 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 3,84 – 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,25 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.
131.0	Hợp chất triệt quang 130,0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 25g/phút EtOH (nguyên chất) + 30g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở 55g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 297nm; thể tích phun = 0,8ml 130mg mẫu được hòa tan trong 19ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 1:1)). Đây là chất đồng	 hoặc 

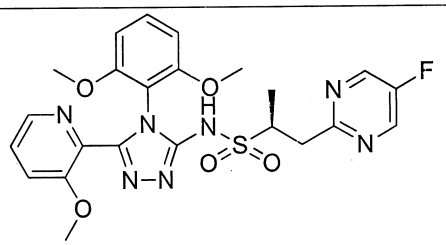
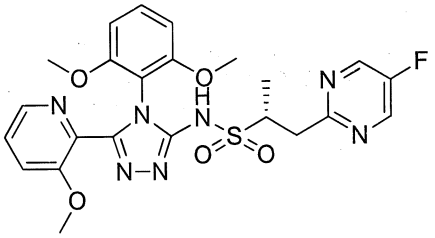
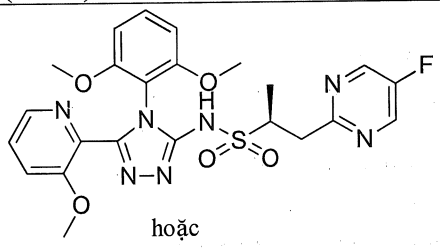
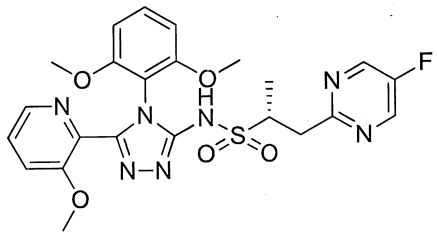
	phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,01 (br s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,57 – 7,70 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,3, 1,7 Hz, 1H), 6,55 – 6,69 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,82 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.
132.0	Hợp chất triệt quang 130.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 25g/phút EtOH (nguyên chất) + 30g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở 55g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 297nm; thể tích phun = 0,8ml chứa 130mg mẫu được hòa tan trong 19ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 1:1)). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,30 – 7,38 (m, 1H), 6,72 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,55 – 6,69 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,79 –

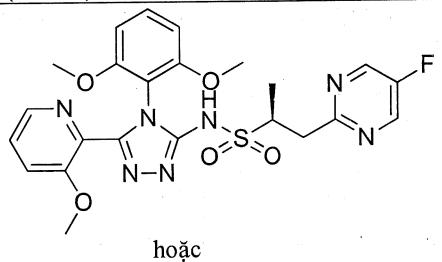
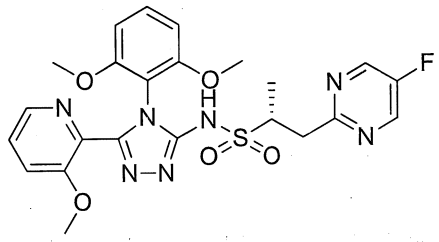
		3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,8 $(M+H)^+$.
133.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 2-metoxy-isonicotinohyđrazit (có cung cấp trên thị trường từ Combi-Blocks Inc, San Diego, CA, Mỹ), 2-isothioxyanato-1,3-đi-metoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,56 (s, 2H), 8,14 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*=5,5, 1,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,6, 1,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 – 3,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (dd, *J*=14,7, 4,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J*=14,7, 9,8 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
134.0	Hợp chất triệt quang 133.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 70ml/phút 18% MeOH /CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1,5ml, 5mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

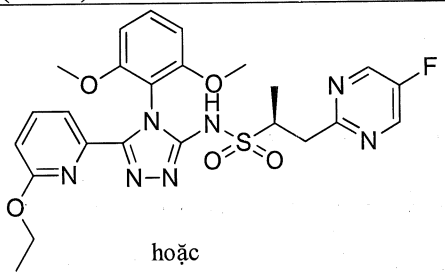
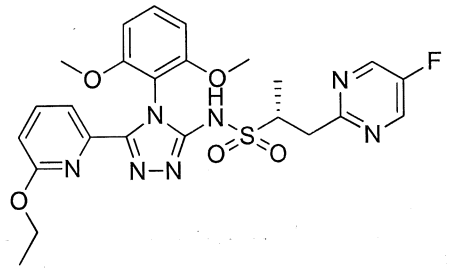
		(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (dd, *J*=8,5, 1,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 – 3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,7, 10,0 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
135.0	Hợp chất triệt quang 133,0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 70ml/phút 18% MeOH /CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1,5ml, 5mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,11 (d, *J*=5,28 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=4,30 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,56 - 6,66 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (d, *J*=3,52 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI

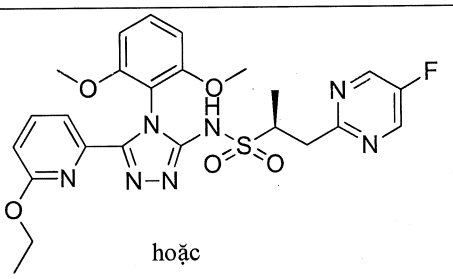
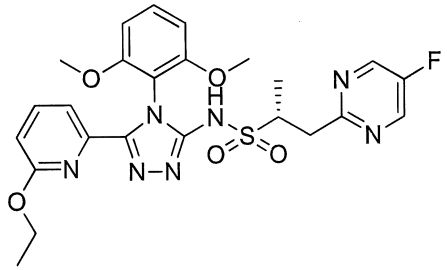
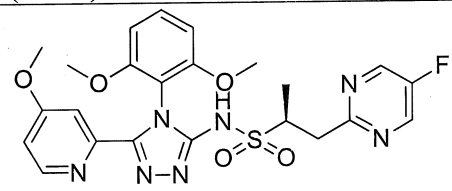
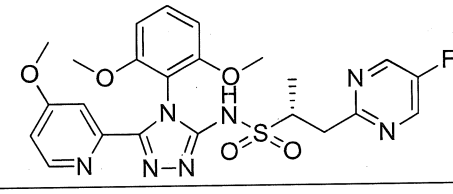
		(dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
136.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 5-(triflo-metyl)nicotinohyđrazit (Ví dụ 3.45), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamite ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,89 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,96 – 8,08 (m, 1H), 7,43 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,79 – 3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, *J*=14,8, 4,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,7, 9,8 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,8 $(M+H)^+$.
137.0	Hợp chất triệt quang 136.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 15% MeOH(0,1% NH_4OH/CO_2). Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 7mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-

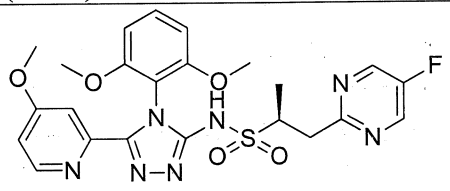
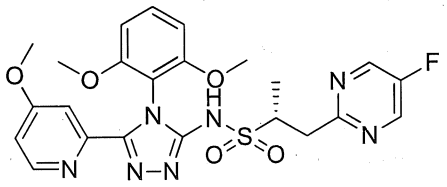
		pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphen-yl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ:11,27 (br s, 1 H), 8,75 - 8,93 (m, 2 H), 8,50 - 8,59 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,43 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H), 6,60 - 6,66 (m, 2 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,70 (dd, *J*=14,97, 3,62 Hz, 1 H), 3,02 - 3,18 (m, 1 H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,8 $(M+H)^+$.
138.0	Hợp chất triệt quang 136.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 15% MeOH(0,1% NH_4OH/CO_2). Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 7mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:2). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphen-yl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,35 (br. s, 1H), 8,75 - 8,94 (m, 2H), 8,49 - 8,61 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,43 (t, *J*=8,61 Hz, 1H), 6,57 - 6,72 (m, 2H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=15,06, 4,30 Hz, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 1H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,7 $(M+H)^+$.

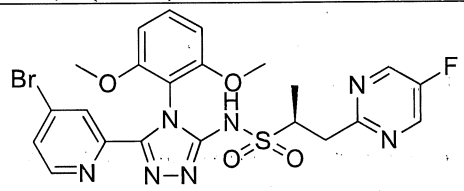
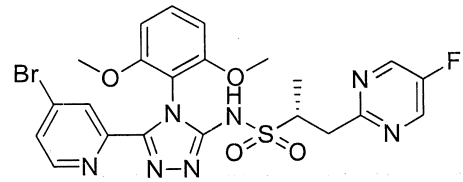
139.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 3-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.5), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2 H), 8,13 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 6,50 (dd, *J*=8,51, 2,84 Hz, 2 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 3,72 - 3,79 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,66 – 3,68 (m, 1 H), 3,05 - 3,22 (m, 1 H), 1,36 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
140.0	Hợp chất triệt quang 139.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột OD-H có kích thước 2 x 25cm với 50ml/phút 35% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

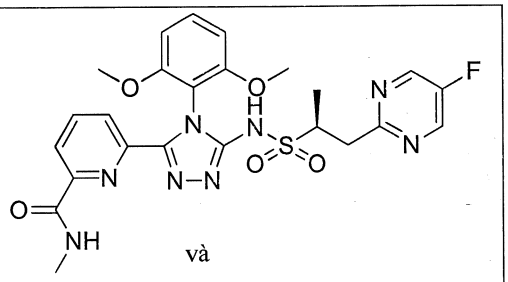
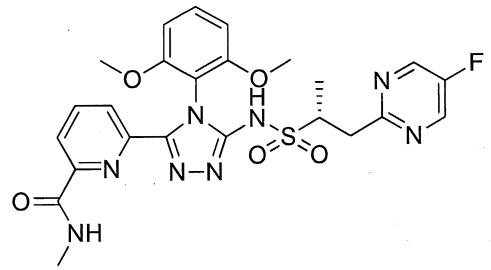
		(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,19 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, *J*=4,50, 1,37 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 6,49 (dd, *J*=8,51, 2,64 Hz, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,72 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 1,35 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
141.0	Hợp chất triệt quang 139.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột OD-H có kích thước 2 x 25cm với 50ml/phút 35% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 8,12 (dd, *J*=4,50, 1,17 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 6,51 (dd, *J*=8,61, 2,74 Hz, 2H), 3,85 (ddd, *J*=9,83, 6,80, 4,50 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J*=14,97, 3,81 Hz,

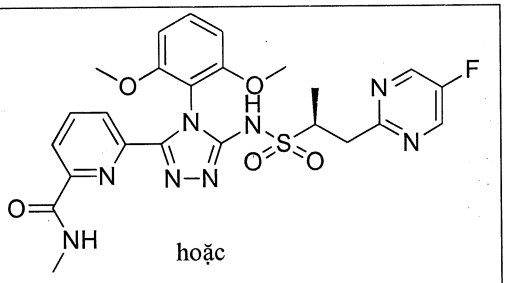
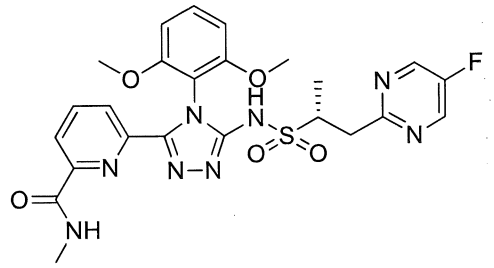
		1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 1,37 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
142.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-etoxypic-olinohyđrazit (Ví dụ 3.46), 2-isothioxyanato-1,3-đim-etoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic. Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15 x 3cm trên Thar 80 với 36,0g/phút MeOH (20mM NH_3) + 44g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 24°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 215nm; thể tích phun = 0,35ml chứa 115mg mẫu được hòa tan trong 13ml MeOH (25% DCM). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=7,82, 1,37 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,61, 1,96 Hz, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (m, *J*=0,39 Hz, 1H), 3,44 (d, *J*=7,04 Hz, 2H), 3,09 (dd, *J*=14,87, 9,98 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3H), 1,08 (t, *J*=7,04 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,8 $(M+H)^+$.

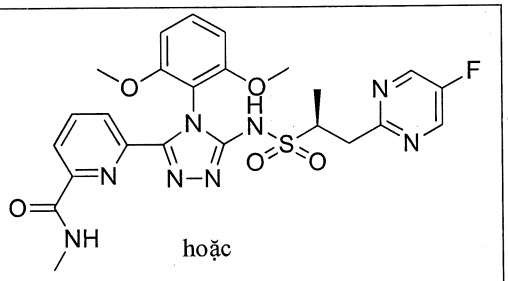
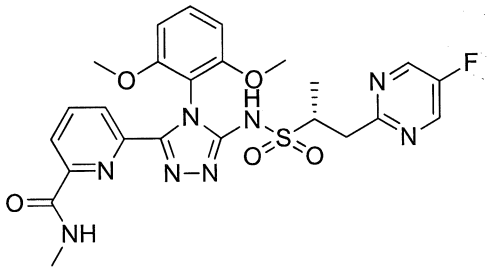
143.0	Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15 x 3cm trên Thar 80 với 36,0g/phút MeOH (20mM NH_3) + 44g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 24°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 215nm; thể tích phun = 0,35ml chứa 115mg mẫu đã được hòa tan trong 13ml MeOH (25% DCM). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=7,73, 1,08 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,51, 1,86 Hz, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 1H), 3,72 - 3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,44 (q, *J*=7,17 Hz, 2H), 3,09 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3H), 1,08 (t, *J*=7,04 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,7 $(M+H)^+$.
144.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 4-metoxypicolinohyđrazit (do Matrix Scientific, Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị	 hoặc 

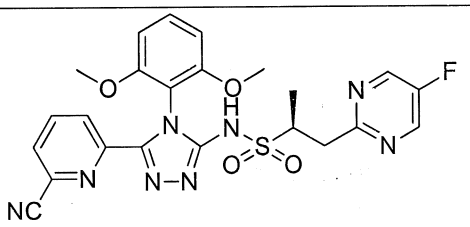
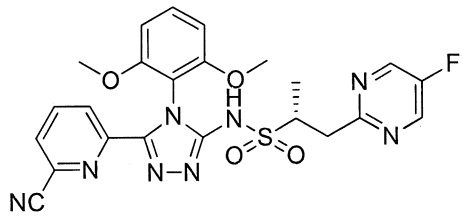
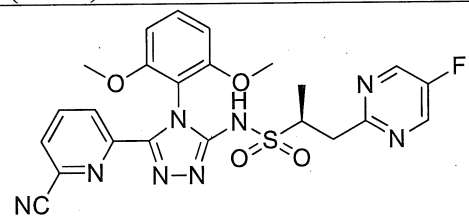
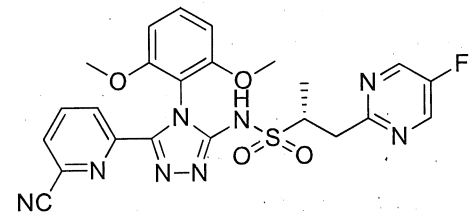
	trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic. Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 250 x 21mm trên Thar 200 với 20g/phút MeOH (nguyên chất) + 60g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml chứa 30mg mẫu đã được hòa tan trong 11ml MeOH:DCM). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,14 (br. s., 1H), 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=5,67 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=2,54 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=5,67, 2,54 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,51, 2,05 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (d, *J*=4,70 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,57, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
145.0	Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 250 x 21mm trên Thar 200 với 20g/phút MeOH (nguyên chất) + 60g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml chứa 30mg mẫu đã được hòa tan trong 11ml MeOH:DCM). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, *J*=5,67 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=5,67, 2,54 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,41, 2,15

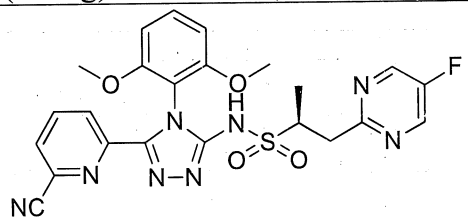
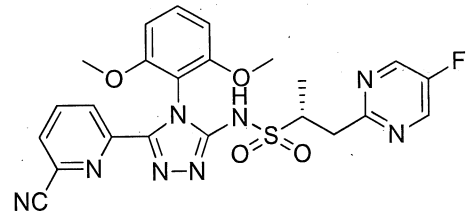
		Hz, 2H), 3,83 (m, *J*=2,35 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
146.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 5-bromnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.6), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2R)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2S)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,68 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,47 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,99 (t, *J*=2,05 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 6,64 (dd, *J*=8,61, 0,98 Hz, 2H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=15,06, 4,50 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 577,5, 579,5 $(M+H)^+$.

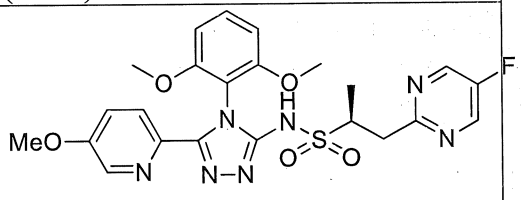
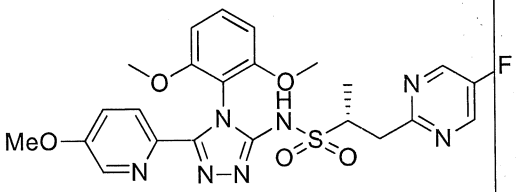
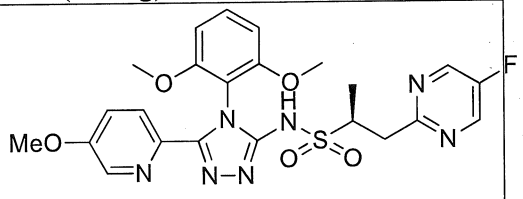
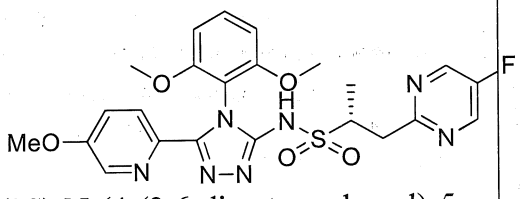
147.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-(hyđraz-incarbonyl)-N-metylpicolinamit (Ví dụ 3.7), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit và 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51 - 8,61 (m, 2H), 8,23 (dd, *J*=7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=8,5, 1,3 Hz, 2H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,05 - 3,19 (m, 2H), 2,74 (d, *J*=5,1 Hz, 3H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

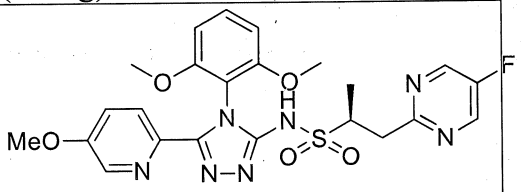
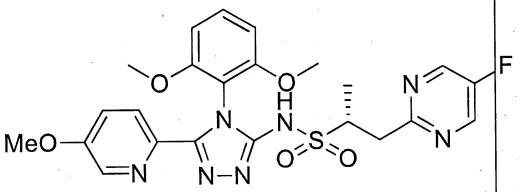
148.0	Hợp chất triệt quang 147.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 2mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,24 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, *J*=7,92, 1,08 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=7,73, 1,08 Hz, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 1H), 7,48 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=8,51, 1,27 Hz, 2H), 6,29 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J*=9,88, 6,75, 4,50 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (t, *J*=3,91 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,87, 9,98 Hz, 1H), 2,73 (d, *J*=5,09 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

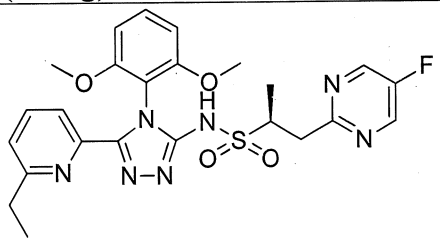
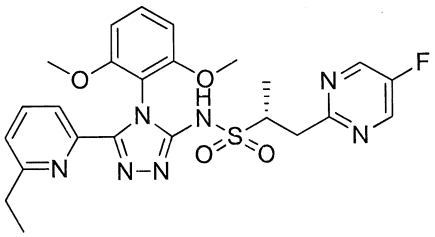
149.0	Hợp chất triệt quang 147.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 2mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,25 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, *J*=7,92, 1,08 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=7,82, 0,98 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=7,70 Hz, 1H), 7,48 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=8,51, 1,47 Hz, 2H), 6,29 (d, *J*=4,70 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J*=9,88, 6,75, 4,50 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, *J*=3,52 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 2,73 (d, *J*=5,09 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,7 $(M+H)^+$.

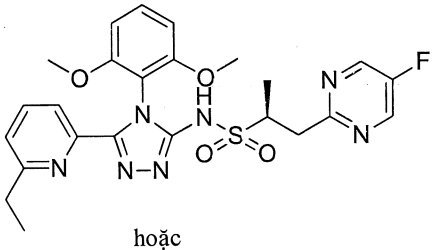
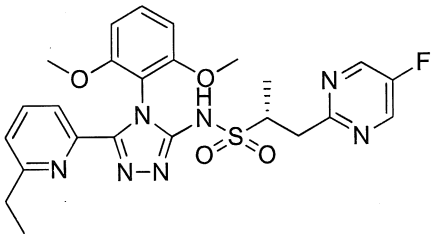
150.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-xyano-picolinohydrazid (Ví dụ 3.8), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 8,18 (dd, *J*=8,2, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,58 - 6,67 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J*=14,8, 9,9 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.
151.0	Hợp chất triệt quang 150.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 28g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 52g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 23°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 218nm; thể tích phun = 0,5ml chứa 40mg mẫu được hòa tan trong 10ml MeOH:DCM (theo	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-

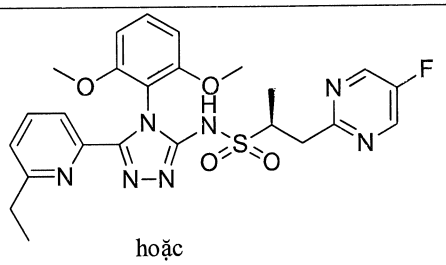
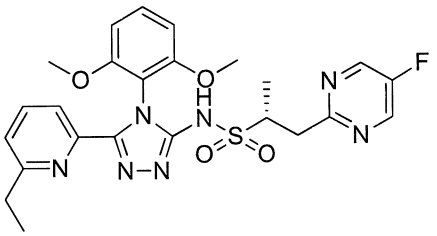
	tỷ lệ 7:3). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,18 (dd, *J*=8,22, 0,98 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,73, 0,88 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=8,51, 1,08 Hz, 2H), 3,83 (ddd, *J*=9,73, 6,99, 4,40 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (d, *J*=5,28 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J*=14,97, 9,88 Hz, 1H), 1,33 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.
152.0	Hợp chất triệt quang 150.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 28g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 52g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 23°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 218nm; thể tích phun = 0,5ml chứa 40mg mẫu được hòa tan trong 10ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 7:3). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,56 (s, 2H), 8,21 (dd, *J*=8,22, 0,98 Hz, 1H), 7,93 (t, *J*=7,92 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=7,63, 0,98 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,51, 1,08 Hz, 2H), 3,85 (ddd, *J*=9,73, 6,90, 4,50 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (d, *J*=4,50 Hz,

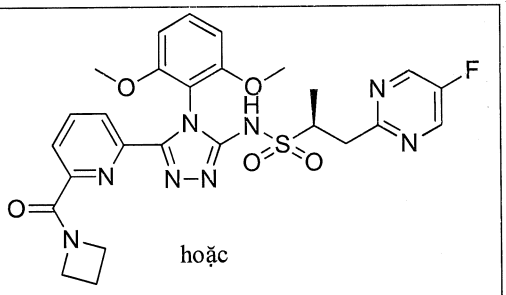
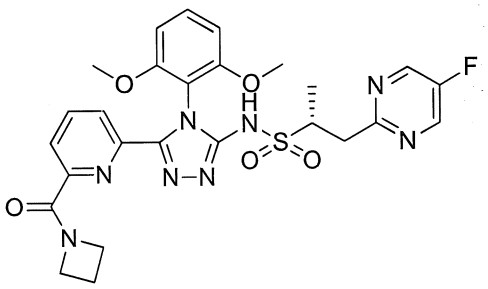
		1H), 3,13 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 1,35 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 525,2 $(M+H)^+$.
153.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 5-metoxyp-icolinohyđrazit (Ví dụ 3.49), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 3H), 7,63 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 - 3,82 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,04 - 3,21 (m, 1H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
154.0	Hợp chất triệt quang 153.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 70ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 3mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

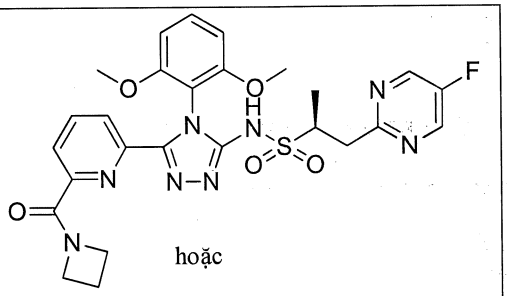
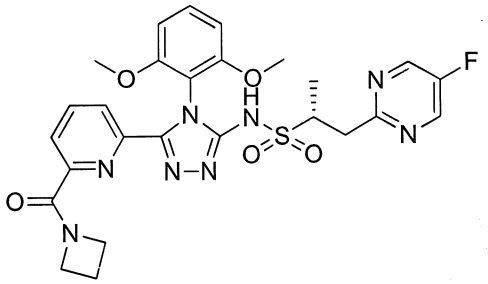
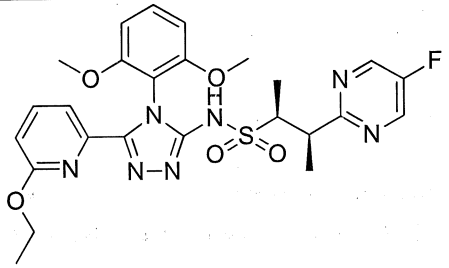
		(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propan-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=2,74 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=8,71, 2,84 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,51, 2,05 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 - 3,82 (m, 1H), 3,72 - 3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
155.0	Hợp chất triệt quang 153.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 70ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 3mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propan-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=2,74 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J*=8,71, 2,84 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,61, 2,15 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (t, *J*=6,16 Hz, 1H) 3,73 - 3,74 (m, 1H),

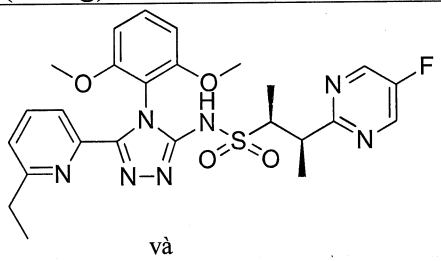
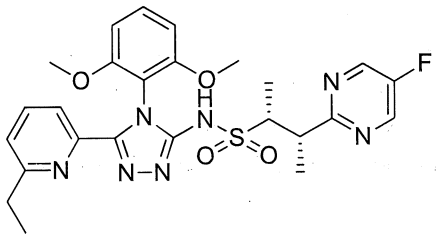
		3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,67, 9,98 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
156.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-etylpicol-inohyđrazit (Ví dụ 3.50), 2-isothioxyanato-1,3-đim-etoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,62 - 7,68 (m, 2H), 7,34 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*=6,85, 1,76 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,66 Hz, 2H), 3,78 - 3,86 (m, 2H), 3,73 (m, *J*=5,28 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,12 (dd, *J*=14,87, 9,78 Hz, 1H), 2,53 (q, *J*=7,63 Hz, 2H), 1,33 (d, *J*=6,65 Hz, 3H), 0,87 - 0,94 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

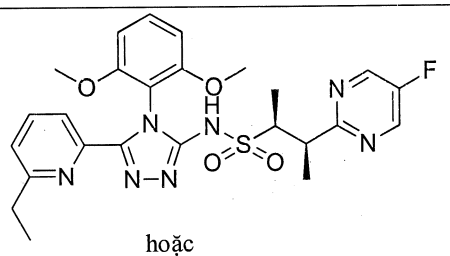
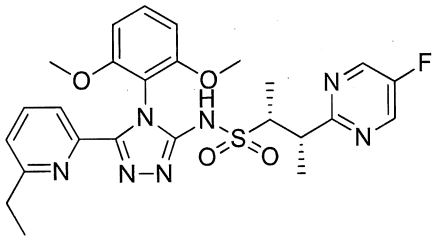
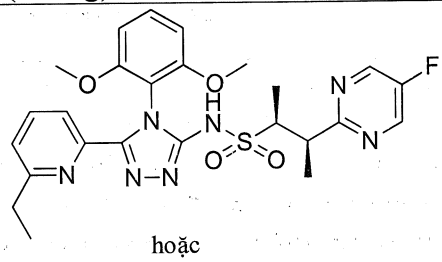
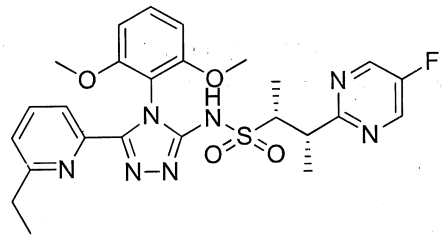
157.0	Hợp chất triệt quang 156.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,33 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,47 Hz, 2H), 3,81 (ddd, *J*=9,88, 6,75, 4,50 Hz, 1H), 3,74 (d, *J*=4,69 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,11 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,47 (q, *J*=7,56 Hz, 2H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H), 0,87 (t, *J*=7,53 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

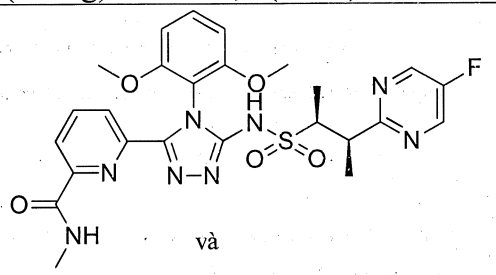
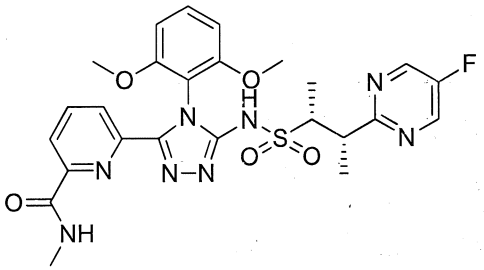
158.0	Hợp chất triệt quang 156.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 6mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,61, 1,57 Hz, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,72 - 3,77 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,49 (q, *J*=7,50 Hz, 2H), 1,34 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 0,89 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

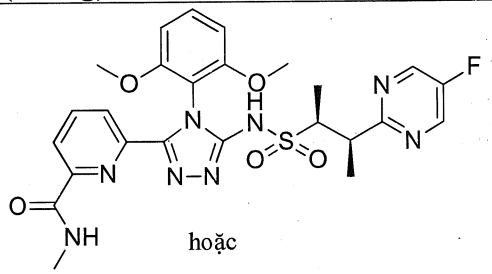
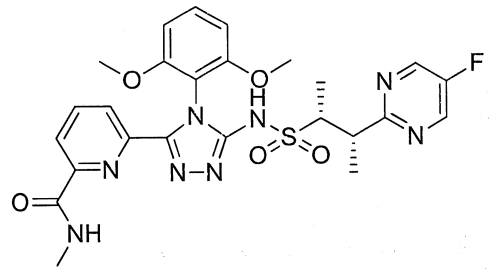
159.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-(azetiđin-1-carbonyl)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.9), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic. Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 4mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,21 (br. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, *J*=7,04, 1,76 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,27 Hz, 2H), 4,11 (t, *J*=7,73 Hz, 2H), 3,97 (t, *J*=7,63 Hz, 2H), 3,82 (ddd, *J*=9,93, 6,70, 4,50 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J*=14,38, 4,79 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,14 (d, *J*=9,78 Hz, 1H), 2,17 (quin, *J*=7,73 Hz, 2H), 1,34 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 582,8 $(M+H)^+$.

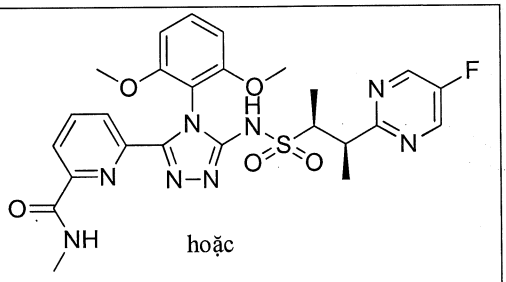
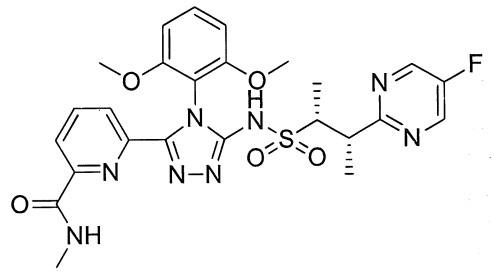
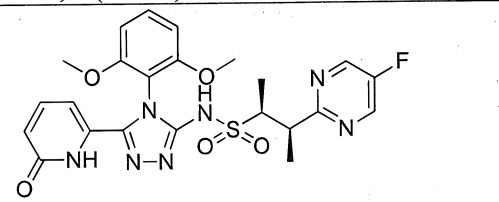
160.0	Hợp chất triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 4mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,20 (br. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,10 (dd, *J*=7,14, 1,66 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,27 Hz, 2H), 4,11 (t, *J*=7,82 Hz, 2H), 3,97 (t, *J*=7,92 Hz, 2H), 3,82 (ddd, *J*=9,83, 6,80, 4,50 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J*=14,48, 4,70 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,12 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 2,17 (quin, *J*=7,73 H, 2H), 1,34 (d, *J*=6,65 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z:582,7 $(M+H)^+$.
161.0	(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-etoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.46), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-

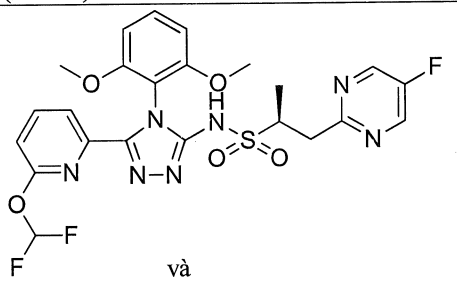
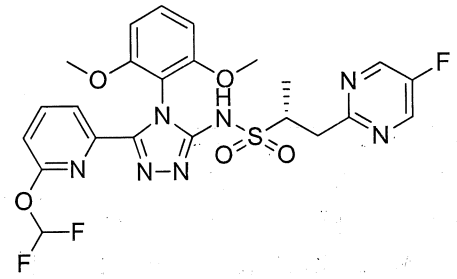
		(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,00 (br. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=7,82, 1,37 Hz, 1H), 6,53 - 6,62 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (qd, *J*=7,08, 1,08 Hz, 2H), 1,36 (dd, *J*=8,61, 6,85 Hz, 6H), 1,08 (t, *J*=7,14 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,8 $(M+H)^+$.
162.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-etylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.50), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic	 và  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=7,14, 1,66 Hz, 1H), 6,54 - 6,61 (m, 2H), 3,83 - 3,90 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,52 (q, *J*=7,56 Hz, 2H), 1,38 (t, *J*=7,14 Hz, 6H), 0,90 (t, *J*=7,53 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.

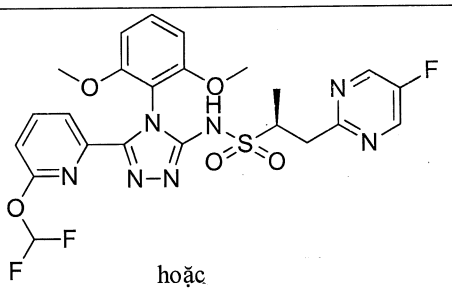
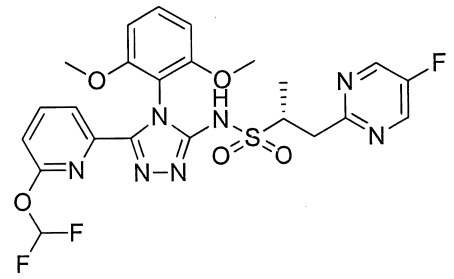
163.0	Hợp chất triệt quang 162.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,75ml, 5mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfon-amit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,02 (br. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 1H), 7,33 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 6,57 (td, *J*=8,31, 0,98 Hz, 2H), 3,79 - 3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, *J*=7,63 Hz, 2H), 1,37 (t, *J*=6,94 Hz, 6H), 0,87 (t, *J*=7,53 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.
164.0	Hợp chất triệt quang 162.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 2 x 15cm với 65ml/phút 25% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,75ml, 5mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-

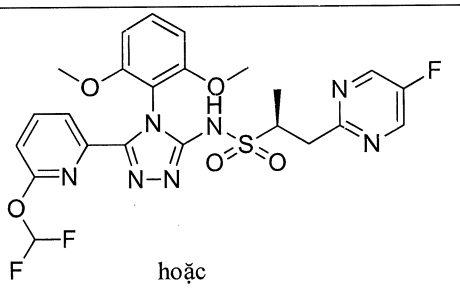
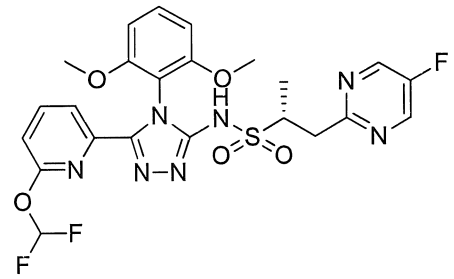
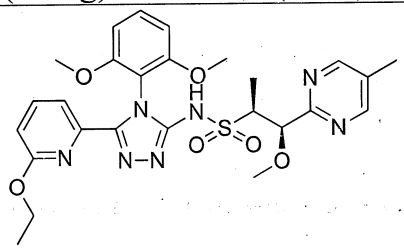
		đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,02 (br. s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 1H), 7,33 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*=7,53, 1,08 Hz, 1H), 6,57 (td, *J*=8,31, 0,78 Hz, 2H), 3,80 - 3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, *J*=7,63 Hz, 2H), 1,37 (t, *J*=6,94 Hz, 6H), 0,87 (t, *J*=7,53 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,7 $(M+H)^+$.
165.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-(hyđrazincarbonyl)-N-m-etylpicolinamit (Ví dụ 3.7), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic	 và  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit và 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 8,23 (dd, *J*=8,02, 0,98 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=7,83, 0,98 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=7,92 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*=8,26 Hz, 1H), 6,65 - 6,75 (m, 2H),

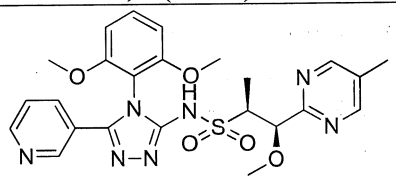
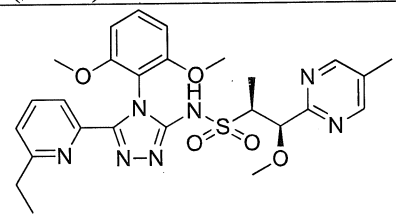
		6,30 (d, *J*=4,70 Hz, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=5,09 Hz, 3H), 1,37 (t, *J*=6,55 Hz, 6H), LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.
166.0	Hợp chất triệt quang 165.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 21cm với 15g/phút MeOH + 45g/phút CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 21mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 8,22 (d, *J*=6,46 Hz, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 1H), 7,84 - 7,99 (m, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 1H), 6,69 (t, *J*=7,73 Hz, 2H), 6,23 - 6,36 (m, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 2H), 3,70 (d, *J*=11,54 Hz, 6H), 2,73 (3d, *J*=4,89 Hz, 3H), 1,36 (dd, *J*=1,00 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

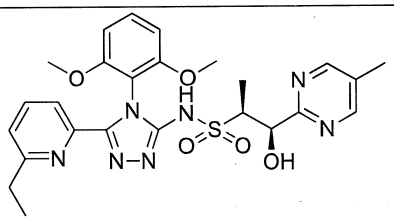
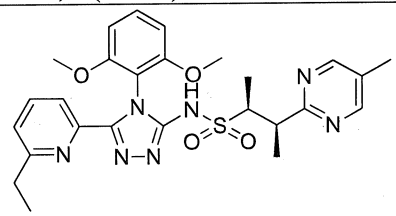
167.0	Hợp chất triệt quang 165.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 21cm với 15g/phút MeOH + 45g/phút CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 21mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 8,08 - 8,26 (m, 2H), 7,87 - 7,97 (m, 1H), 7,46 (t, *J*=9,10 Hz, 1H), 6,69 (t, *J*=7,63 Hz, 2H), 6,24 - 6,34 (m, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 2H), 3,71 (br. s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=4,89 Hz, 3H), 1,36 (m, *J*=6,65 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.
168.0	(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-carbohyđrazit (Ví dụ 3.10), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 12,27 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,51 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=9,29, 6,94 Hz, 1H), 6,68 -

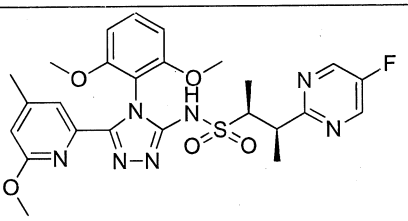
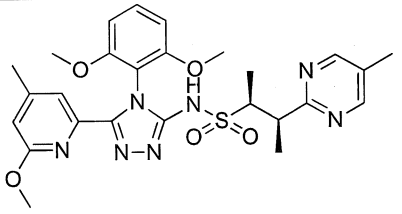
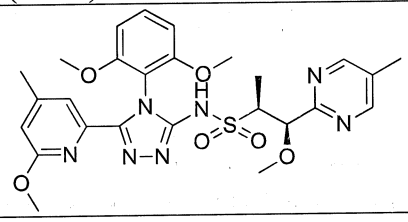
		6,75 (m, 2H), 6,66 (dd, *J*=9,29, 0,88 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J*=6,94, 0,88 Hz, 1H), 3,86 - 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=3,13 Hz, 3H), 1,37 (d, *J*=3,13 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,7 $(M+H)^+$.
169.0	S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0), 6-(điflo-metoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.0), 2-isothioxyanato-1,3-đime-toxybenzen (Ví dụ 1.0), TFA được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyr-iđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,56 (s, 2H), 7,88 - 7,93 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 7,44 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*=8,02, 0,78 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=8,51, 1,27 Hz, 2H), 5,79 - 6,18 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (d, *J*=5,48 Hz, 1H), 3,12 (dd, *J*=14,87, 9,78 Hz, 1H), 1,34 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 565,7 $(M+H)^+$.

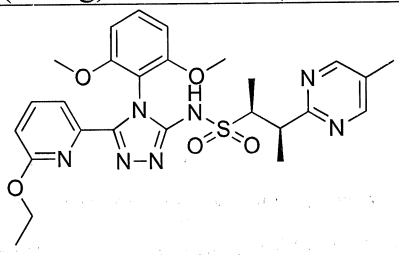
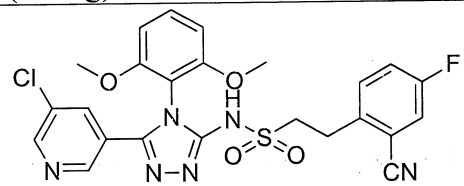
170.0	Hợp chất triệt quang 169.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 9g/phút MeOH + 41 g/phút CO_2, 18% đồng dung môi ở 50g/phút. Nhiệt độ = 22°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 295nm; thể tích phun = 0,22ml 35mg mẫu được hòa tan trong 4ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 7,87 - 7,97 (m, 1H), 7,77 - 7,87 (m, 1H), 7,44 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*=8,41 Hz, 2H), 5,74 - 6,20 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (d, *J*=3,91 Hz, 1H), 2,97 - 3,18 (m, 1H), 1,33 (d, *J*=6,46 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 565,7 $(M+H)^+$.

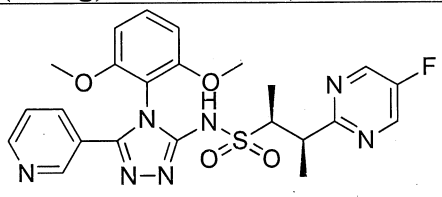
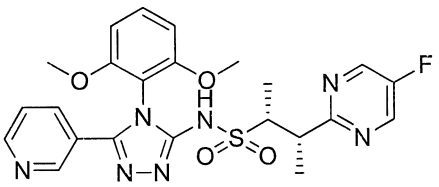
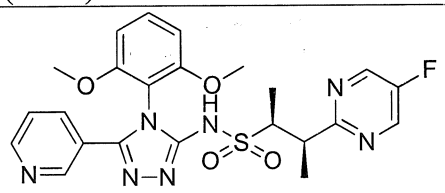
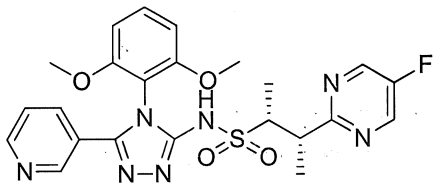
171.0	Hợp chất triệt quang 169.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 9g/phút MeOH + 41 g/phút CO_2, 18% đồng dung môi ở 50g/phút. Nhiệt độ = 22°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 295nm; thể tích phun = 0,22ml chứa 35mg mẫu được hòa tan trong 4ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  (2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,53 (s, 2H), 7,85 - 7,92 (m, 1H), 7,80 (t, *J*=7,63 Hz, 1H) 7,41 (t, *J*=8,22 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=7,04 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 5,75 - 6,17 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64 - 3,69 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,57, 9,88 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,46 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 565,7 $(M+H)^+$.
172.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-etoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.46), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,56 Hz, 1H) 6,67 (dd, *J*=7,82,

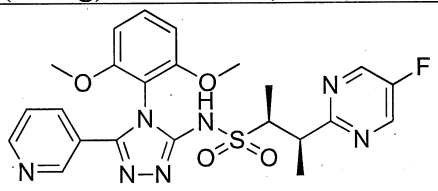
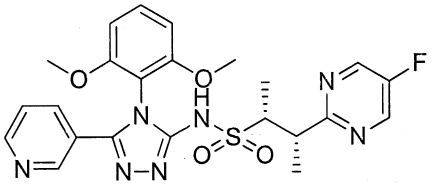
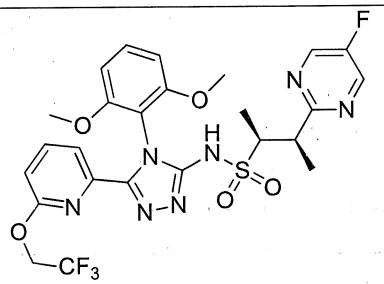
		1,22 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,56, 3,91 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 3,75 (qd, *J*=6,97, 4,77 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (q, *J*=7,09 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 570,2 $(M+H)^+$.
173.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), nicotinic hyđrazit (do acros organics, NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,30 (br.s., 1H), 8,62 (td, *J*=2,45, 1,47 Hz, 2H), 8,61 (d, *J*=0,73 Hz, 2H), 7,78 (dt, *J*=8,07, 1,96 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,56 Hz, 1H) 7,29 (ddd, *J*=7,95, 4,89, 0,86 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,07 Hz, 2H), 4,97 (d, *J*=4,65 Hz, 1H), 3,75 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 526,3 $(M+H)^+$.
174.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-etylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.50), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,22 (br.s., 1H), 8,61 (s, 2H), 7,64 – 7,70 (m, 1H), 7,57 – 7,64 (m, 1H) 7,33 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,56 Hz, 2H), 4,97 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 3,72 – 3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,47 (q, *J*=7,58 Hz, 2H),

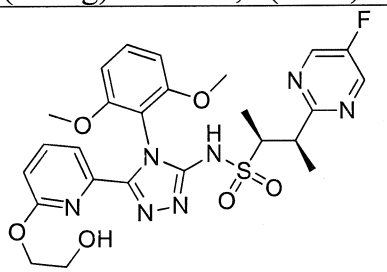
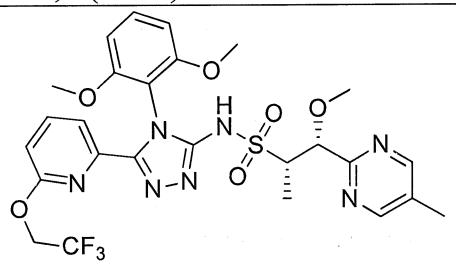
		2,33 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 0,85 – 0,89 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 554,0 $(M+H)^+$.
175.0	(1R,2S)-1-((tert-butylđim-etylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 11.0), 6-etylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.50), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 10,97 (br.s., 1H), 8,54 (s, 2H), 7,58 – 7,62 (m, 1H), 7,49 – 7,56 (m, 1H) 7,25 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*=8,56, 0,98 Hz, 1H), 5,53 (d, *J*=0,98 Hz, 1H), 3,72 – 3,80 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,38 (q, *J*=7,58 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 0,73 – 0,84 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 540,0 $(M+H)^+$.
176.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-etylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.50), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,27 (br.s., 1H), 8,53 (s, 2H), 7,64 – 7,69 (m, 1H), 7,57 – 7,63 (m, 1H) 7,32 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 6,56 (td, *J*=9,23, 0,86 Hz, 2H), 3,87 – 3,95 (m, 1H), 3,79 (quin, *J*=6,85 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,47 (q, *J*=7,58 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,36 (d, J=7,09 Hz, 3H), 0,87 (t, *J*=7,58 Hz, 3H). LCMS-ESI

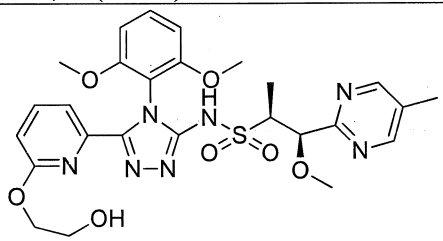
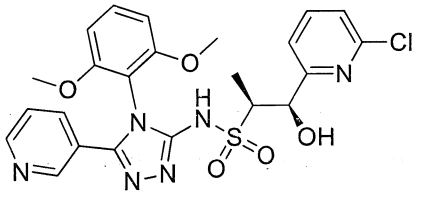
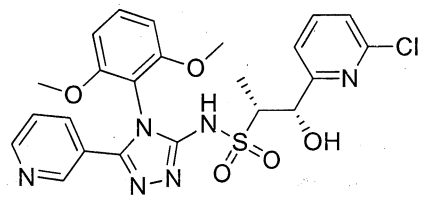
		(dương) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.
177.0	(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-metoxy-4-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.51), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,03 (br.s., 1H), 8,54 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,58 (t, *J*=7,95 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,80 – 3,88 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,60 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 557,9 $(M+H)^+$.
178.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-metoxy-4-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.51), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,25 (br.s., 1H), 8,55 (s, 2H), 7,46 (d, *J*=0,73 Hz, 1H), 7,30 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J*=8,38, 7,27, 0,73 Hz, 2H), 6,47 – 6,52 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,75 – 3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 554,3 $(M+H)^+$.
179.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxy-4-metylpicolinohyđrazit (Ví	

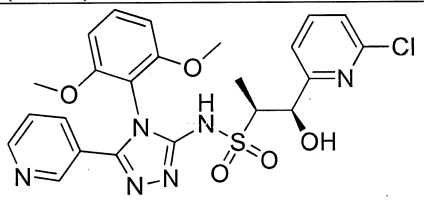
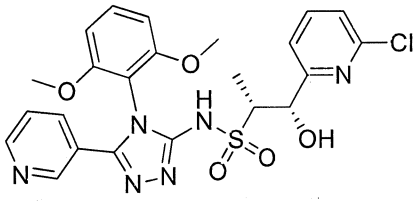
	dụ 3.51), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,19 (br.s., 1H), 8,60 (d, *J*=0,73 Hz, 2H), 7,45 (d, *J*=1,22 Hz, 1H), 7,30 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,56 Hz, 2H), 6,47 – 6,53 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=4,65 Hz, 1H), 3,72 – 3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,38 (d, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z : 570,0 $(M+H)^+$.
180.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-etoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.46), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,55 – 7,64 (m, *2*H), 7,33 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=7,95, 1,10 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,56, 2,69 Hz, 2H), 3,83 – 3,93 (m, 1H), 3,72 – 3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (q, J=6,77 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), 1,08 (t, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,9 $(M+H)^+$.
181.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)-etan-sulfonamit (Ví dụ 8.0). 5-clonicotinohyđrazit (Ví dụ 3.15) 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), axetat thủy ngân (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử	 N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonamit ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58

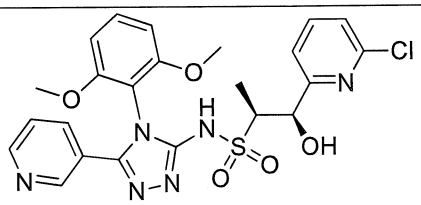
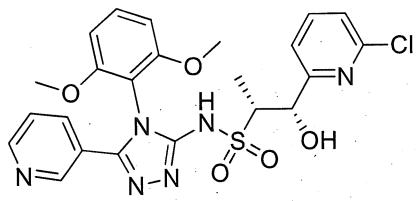
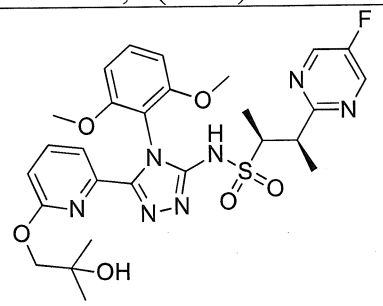
	dụng thay cho nitrat bạc, TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	(d, J =2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J =1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2,2, 2,2, 1H), 7,20-7,45 (m, 3H), 6,64 (d, J =8,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,19-3,46 (m, 4H). LCMS-ESI (dương): m/z : 543,0 $(M+H)^+$.
182.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), Nicotinic hyđrazit (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đi-metoxybenzen (Ví dụ 1.0), axetat thủy ngân (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho nitrat bạc, TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 và  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
183.0	Hợp chất theo triệt quang theo Ví dụ 182.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 16ml/phút 20mM NH_3 trong EtOH + 64g/phút CO_2, 20% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 21°C; bước sóng = 265nm; thể tích phun = 0,5ml, 11,4mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

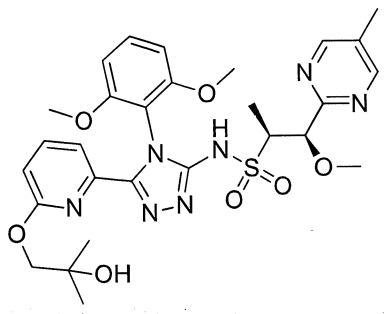
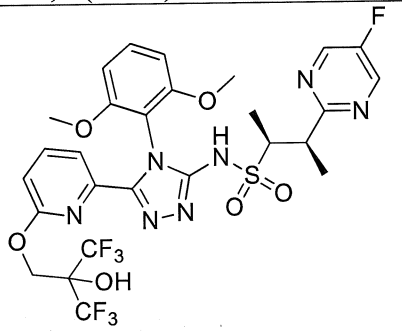
		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (br. s., 2H), 8,53 (s, 2H), 7,74 (dt, *J*=8,02, 1,96 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (dd, *J*=7,00 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.
184.0	Hợp chất triệt quang theo Ví dụ 182.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AS-H có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 16ml/phút 20mM NH_3 trong EtOH + 64g/phút CO_2, 20% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 21°C; bước sóng = 265nm; thể tích phun = 0,5ml, 11,4mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (br. s., 2H), 8,53 (s, 2H), 7,73 (dt, *J*=8,12, 1,81 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,59 (ddd, *J*=8,46, 7,38, 0,78 Hz, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,04 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.
185.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(2,2,2-triflo-etoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.21) 2-isot-hioxyanato-1,3-đimetoxy-benzen (Ví dụ 1.0), axetat thủy ngân (do VWR International, Radnor, PA,	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-

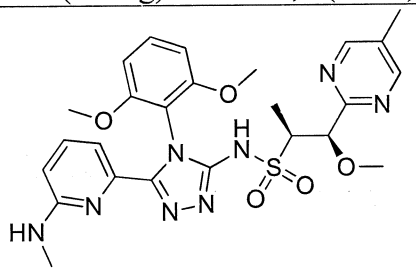
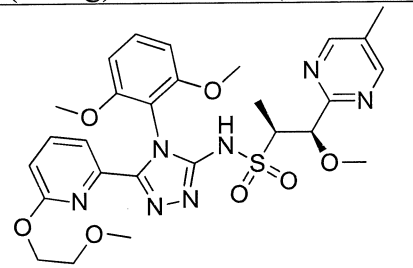
	Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho nitrat bạc, TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	trifloetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 2H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,33-1,37 (m 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 612,0 $(M+H)^+$.
186.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)etoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.22), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), axetat thủy ngân (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho nitrat bạc, TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho axit metansulfonic.	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,8, 6,7 Hz, 2H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,65 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 1,32-1,36 (m, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.
187.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), trifloetoxy)-picolinohyđrazit (Ví dụ 3.21), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metansulfonic. (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-trifloetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 2H), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,6

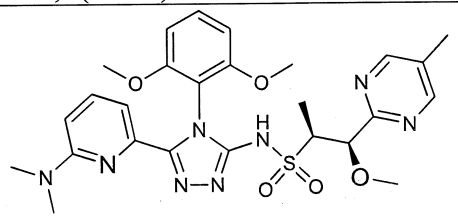
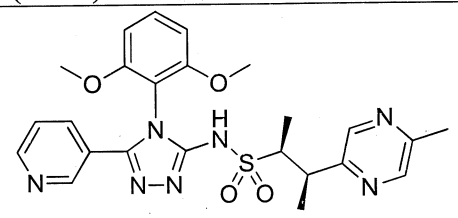
		Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 5,9Hz, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,68-3,74 (m không nhìn thấy, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 624,2 $(M+H)^+$.
188.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-(2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-etoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.22), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metansulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,25 (br s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,96 9d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.
189.0	(1R,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 262,0) nicotinic hyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metansulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	 và  (1S,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và

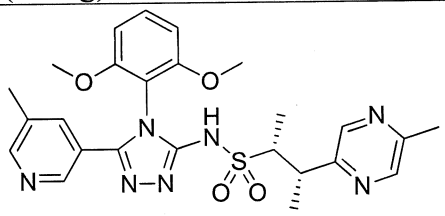
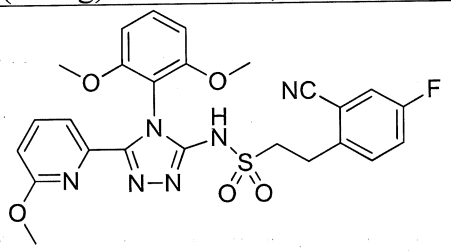
		(1R,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.
190.0	Hợp chất triệt quang 189.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 20,4g/phút MeOH + 20mM NH_3 + 40g/phút CO_2, 34% đồng dung môi ở 60g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 24°C; bước sóng = 282nm; thể tích phun = 0,4ml, 7,8mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1S,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,2 9 (m, 1H không nhìn thấy), 7,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 3H), 4,02 (br s, 1H), 33,77-3,83 (m không nhìn thấy, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 7,0Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

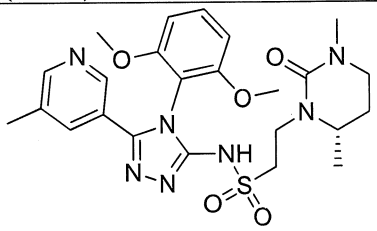
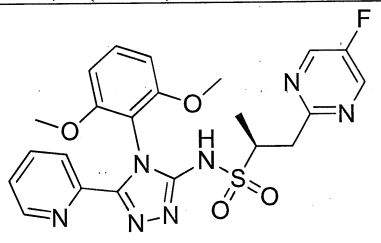
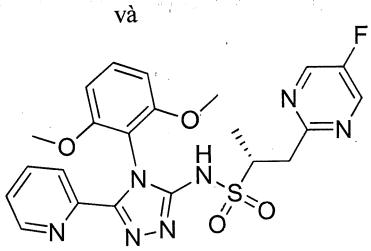
191.0	Hợp chất triệt quang 189.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 20,4g/phút MeOH + 20mM NH_3 + 40g/phút CO_2, 34% đồng dung môi ở 60g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 24°C; bước sóng = 282nm; thể tích phun = 0,4ml, 7,8mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1S,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,2 9 (m, 1H không nhìn thấy), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,77-3,83 (m không nhìn thấy, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 7,0Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.
192.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(2-hyđroxy-2-metyl-propoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.23), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metan sulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit

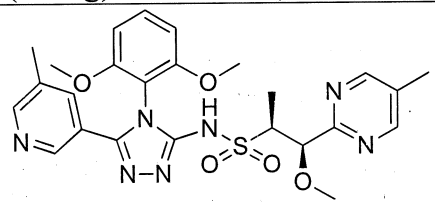
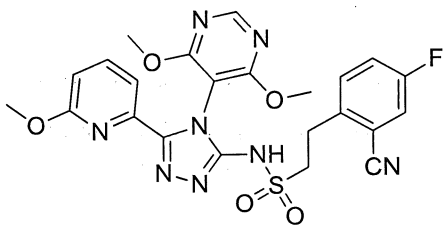
		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,28 (br s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,76-3,85 (m không nhìn thấy, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (br s, 1H), 1,34 (dd, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 6H), 1,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 602,2 $(M+H)^+$.
193.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0) 6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.23), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metan sulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,93-3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3h), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (br s, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 614,2 $(M+H)^+$.
194.0	(2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.24), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma	

	Aldrich cung cấp), axit metansulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)prop-oxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,37 (dd, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 710,2 $(M+H)^+$.
195.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-m-etylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0) 6-(metyl-amino)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.25), 2-isothioxyanato-1,3-đim-etoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metansulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 555,2 $(M+H)^+$.
196.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-m-etylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0) 6-(2-metoxy-etoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.26), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0) nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp),	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-

	axit metan sulfonic. (do Sigma Aldrich cung cấp)	metoxyetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (d, *J* = 9,17 Hz, s 2H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,76 -6,80 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,54 (, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 600,2$(M+H)^+$.
197.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0) 6-(đimetyl-amino)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.27), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metan sulfonic (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(đimetylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 8,4Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 HZ, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,14 (Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,70 đến 3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,6 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,38 (d, d = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 569,2 $(M+H)^+$.
198.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (48mg, 0,21mmol) (Ví dụ 10.2), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (45mg, 0,23mmol) (Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-mety-

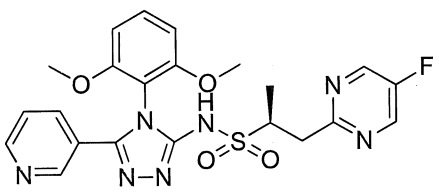
	Aldrich cung cấp), axit metan sulfonic. (do Sigma Aldrich cung cấp)	lpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8,69 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 8,66 (dd, *J*=5,07, 1,53 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,93 (dt, *J*=8,13, 1,86 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 2 H) 6,67 - 6,71 (m, 2 H) 3,75 (d, *J*=1,10 Hz, 6 H) 3,64 (qd, *J*=7,00, 4,16 Hz, 1 H) 3,52 (qd, *J*=6,97, 5,01 Hz, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,34 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 1,30 (d, *J*=6,97 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
199.0	(2R,3S)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (48mg, 0,21mmol) (Ví dụ 10.3), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (45mg, 0,23mmol) (theo Ví dụ 1.0), nitrat bạc(I) (do Sigma Aldrich cung cấp), axit metan sulfonic. (do Sigma Aldrich cung cấp)	 (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 11,13 (br. s., 1 H) 8,42 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=0,73 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 7,60 (td, *J*=2,11, 0,79 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=8,56 Hz, 1 H) 6,67 (ddd, *J*=8,60, 4,16, 1,10 Hz, 2 H) 3,73 (s, 6 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,50 (qd, *J*=7,03, 4,34 Hz, 1 H) 2,49 (s, 3 H) 2,27 (d, *J*=0,61 Hz, 3 H) 1,33 (d, *J*=7,21 Hz, 3 H) 1,28 (d, *J*=6,97 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.
200.0	Hợp chất theo Ví dụ 8.0 và 6-metoxypicolinohyđrazit (do Aldrich cung cấp trên thị trường)	 2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,73

		(t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J*=8,31, 2,69 Hz, 1 H)3,19 (s, 3 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 6,74 - 6,82 (m, 3 H) 3,74 (s, 6 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 539,2 $(M+H)^+$.
201.0	(S)-2-(3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđropyrimiđin-1(2H)-yl)etansulfonamit (được tạo ra theo cách tương tự với cách tạo ra của 460.5 bằng cách sử dụng (S)-tert-butyl (3-aminobutyl)-carbamat (0,053g, 0,23mmol), 5-metylnicotinohyđrazit (0,037g, 0,25mmol), Ví dụ 1.0 (0,048g, 0,25mmol) và TFA (0,104ml, 1,35mmol)	 N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6S)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit (0,011g, hiệu suất 9,25%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 8,42 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J*=2,2, 8,6 Hz, 2H), 3,94 (td, *J*=6,6, 13,4 Hz, 1H), 3,76 (d, *J*=4,6 Hz, 6H), 3,59 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,16 (m, 5H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,14 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.
202.0	(S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl-)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0, 0,400g, 1,82mmol), picolinohyđrazit (0,25g, 1,823mmol), Ví dụ 1.0 (0,392g, 2,01mmol) và TFA (0,842ml, 10,93mmol)	 và  (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-

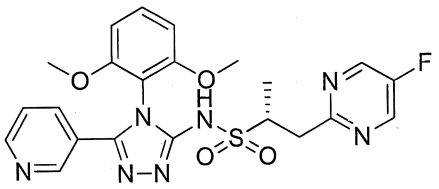
		1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit (0,245g, hiệu suất 26,9%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,13 (br. s., 1H), 8,54 (s, 2H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 7,82 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J*=1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J*=1,2, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=1,7, 8,6 Hz, 2H), 3,70 (d, *J*=9,8 Hz, 7H), 3,61 (dd, *J*=3,9, 14,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, *J*=9,9, 14,5 Hz, 1H), 1,26 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.
203.0	(1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0, 336mg, 1,37mmol), 5-metylnicotinohyđrazit (207mg, 1,37mmol), Ví dụ 1.0 (281mg, 1,44mmol) và TFA (1018µl, 13,70mmol)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit (0,27g, 0,50mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (500MHz, MeOH) δ = 8,64 (s, 2H), 8,43 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,49 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.
204.0	Hợp chất theo Ví dụ 1.8 (0,071g, 0,36mmol) và 2-(2-xyano-4-florophenyl)-etansulfonamit (Ví dụ 8.0, 0,075g, 0,33mmol) 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis cung cấp, 0,055g, 0,33mmol), TFA (0,16ml, 2,01mmol)	 2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-

		metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit (0,02g, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,93 (br. s., 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,77 (dd, *J*=1,7, 7,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,34 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,52 (s, 4H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 205.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

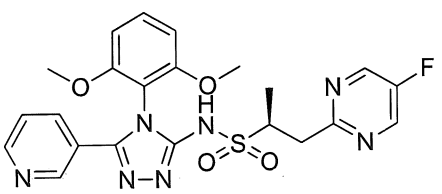


và

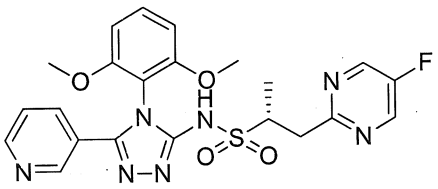


205.1

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 205.1. Axetat thủy ngân (0,049ml, 0,51mmol, do VWR International cung cấp) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) (0,200g, 0,48mmol) và nicotinic hyđrazit (0,199g, 1,45mmol, do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp) trong DMF (2,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt TFA (0,223ml, 2,90mmol, do Sigma-Aldrich Corp cung cấp) vào. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và đưa thẳng đến bước tinh chế HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 205.1 (187mg, 0,37mmol, 78%). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.



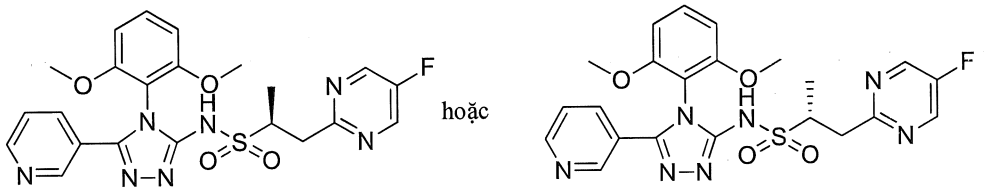
hoặc



205.0

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 205.0. Hợp chất triệt quang (Ví dụ 205.1) được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 22% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 23°C; bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,6ml, 9mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1). Thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất nêu ở đề mục 205.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra ở các điều kiện này. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (br. s., 2H), 8,54 (s, 2H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 6,61 (d, *J*=8,48 Hz, 2H), 3,76 - 3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 - 3,70 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,67, 9,98 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 206.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



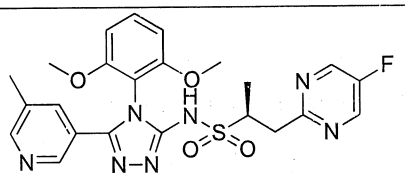
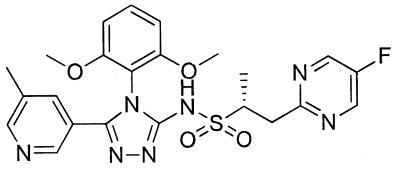
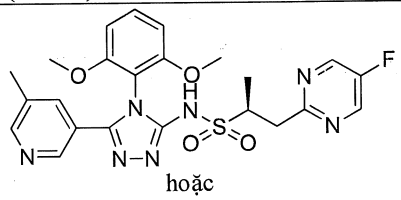
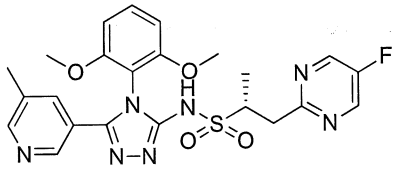
206.0

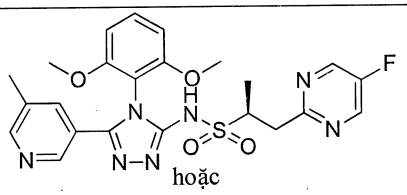
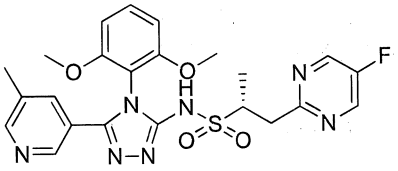
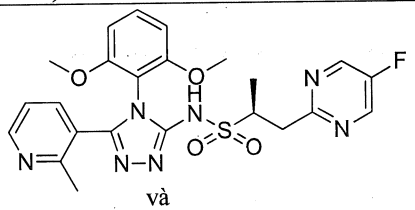
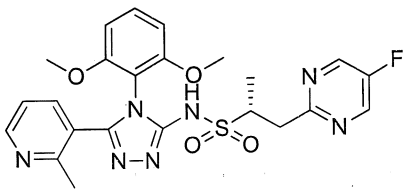
Ví dụ 206.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 205.0. Hợp chất nêu ở đề mục 206.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 205.1 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 205.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 - 8,64 (m, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 6,61 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 2H), 3,81 (ddd, *J*=9,84, 6,79, 4,40 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66 - 3,71 (m, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,67, 10,03 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,1 $(M+H)^+$.

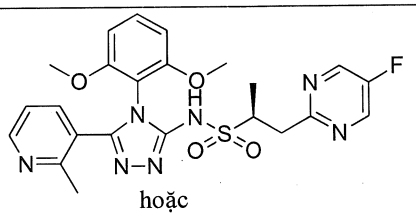
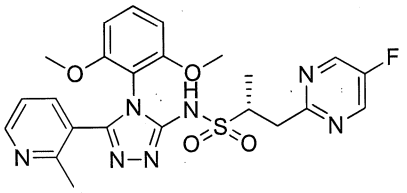
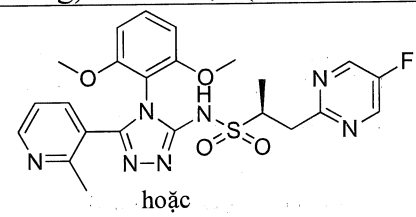
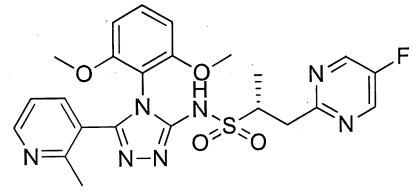
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 205.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

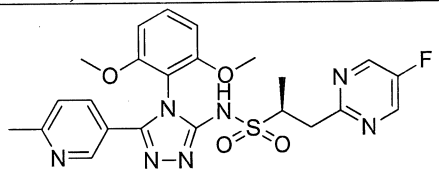
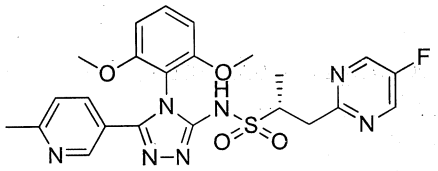
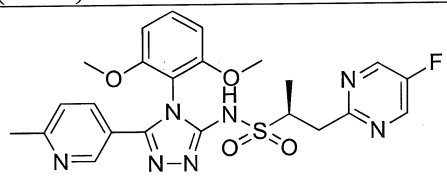
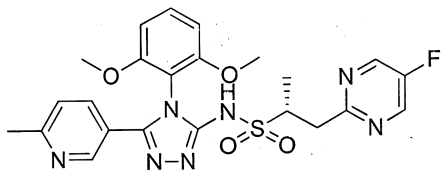
Bảng 11

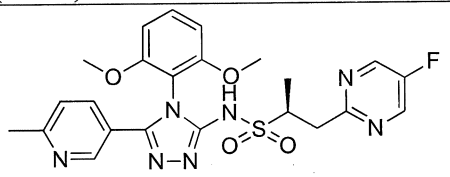
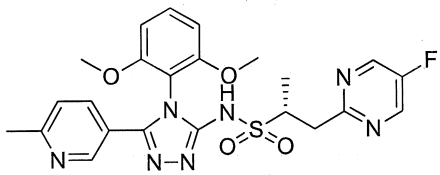
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

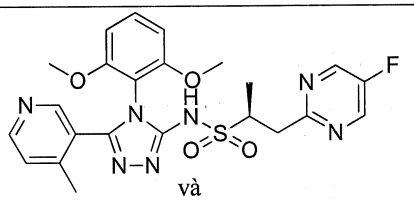
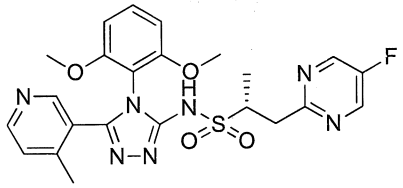
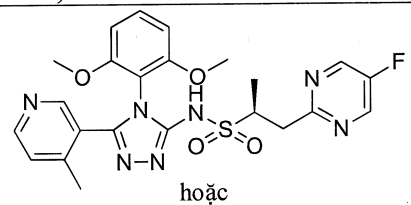
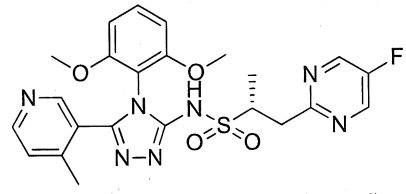
207.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)-carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) 5-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.11) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 và  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
208.0	Hợp chất triệt quang 207.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 21g/phút MeOH(NH_3) + 49g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 70g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 265nm; thể tích phun = 0,8ml dung dịch từ 110mg mẫu đã được hòa tan trong 10ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 6:4). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,67, 9,98 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

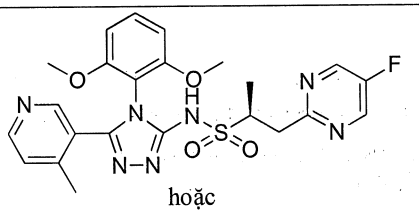
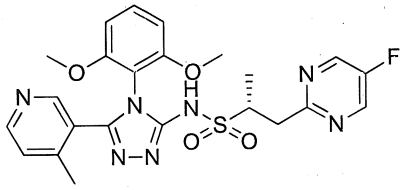
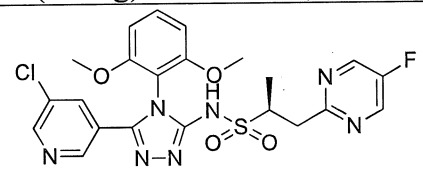
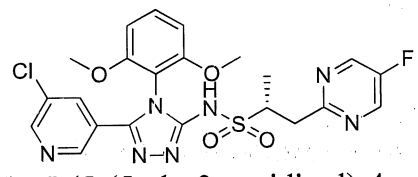
209.0	Hợp chất triệt quang 207.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 250 x 30mm trên Thar 80 với 21g/phút MeOH(NH_3) + 49g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 70g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 265nm; thể tích phun = 0,8ml dung dịch từ 110mg mẫu đã được hòa tan trong 10ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 6:4). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,41 - 8,48 (m, 1H), 8,33 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,51, 0,88 Hz, 2H), 3,80 (ddd, *J*=9,88, 6,75, 4,30 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
210.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0), 2-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.12) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit

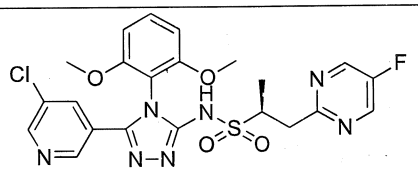
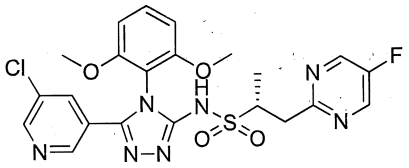
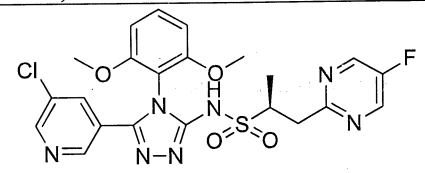
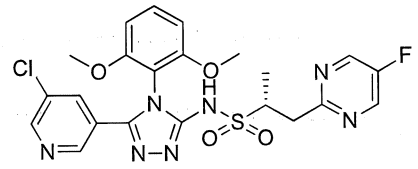
		LCMS-ESI (dương) m/z: 514,0 $(M+H)^+$.
211.0	Hợp chất triệt quang 210.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 10ml, 11mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,47 (d, *J*=4,11 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,00 (dd, *J*=7,53, 4,99 Hz, 1H), 6,50 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 3,74 - 3,77 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (dd, *J*=14,48, 10,17 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
212.0	Hợp chất triệt quang 210.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 10ml, 11mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-

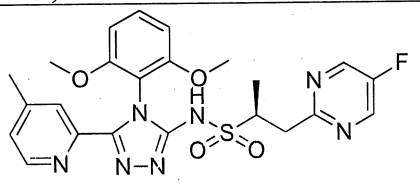
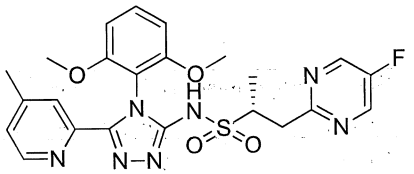
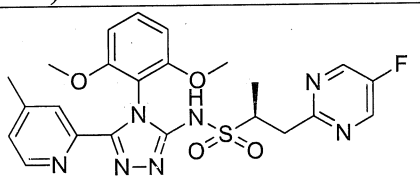
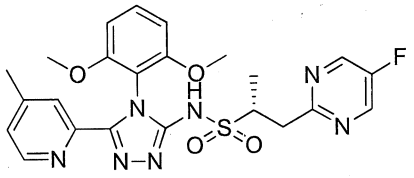
		metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,43 - 8,50 (m, 1H), 7,38 (d, *J*=7,24 Hz, 1H), 7,26 (t, *J*=8,41 Hz, 2H), 6,91 - 7,09 (m, 1H), 6,50 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,74 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (dd, *J*=14,09, 10,17 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
213.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) 6-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.13) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
214.0	Hợp chất triệt quang 213.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 25% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,6ml, 5mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-

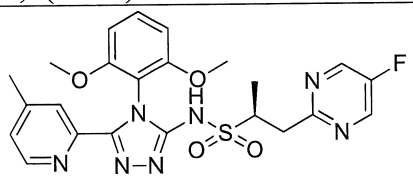
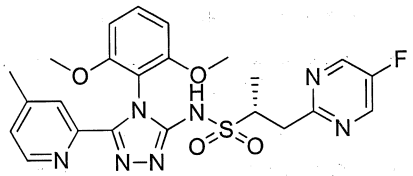
		đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 2H), 8,45 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,02, 2,15 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,51, 1,27 Hz, 2H), 3,79 (ddd, *J*=10,17, 6,36, 4,21 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 3,08 (dd, *J*=14,57, 10,07 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
215.0	Hợp chất triệt quang 213.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 25% MeOH (0,1% NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,6ml, 5mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-onamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,55 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,12, 2,05 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,61, 1,17 Hz, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,65 - 3,70 (m, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,57, 9,88 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

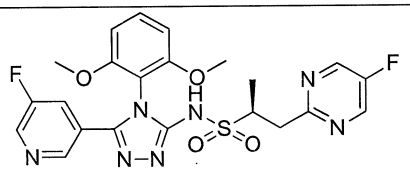
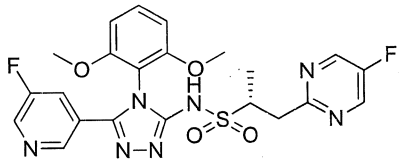
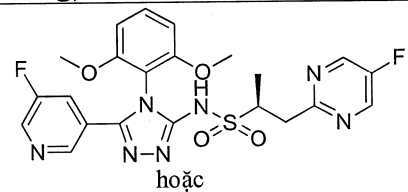
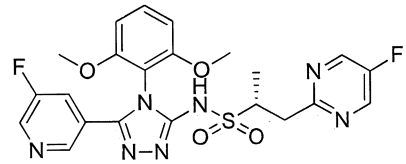
216.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) 4-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.14) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
217.0	Hợp chất triệt quang 216.0 được tách theo phương pháp sắc ký không đối xứng. (Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IA có kích thước 150 x 30mm với 24g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 56g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22C; bước sóng = 280nm. Phun 0,3ml dung dịch từ 59mg mẫu đã được hòa tan trong 5,5ml MeOH (với 2ml DCM), c= 10,7mg/ml; 3,2mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 6 phút, thời gian thực hiện 12 phút. Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*=6,46, 1,96 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,66 Hz, 2H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 3,72 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-

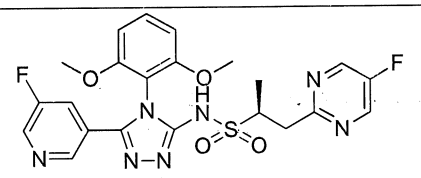
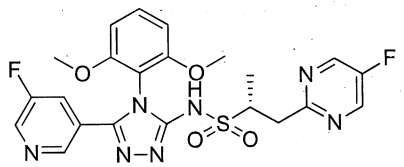
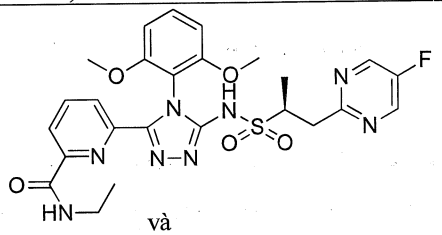
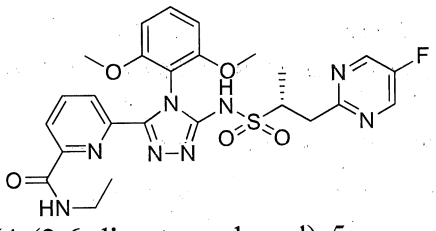
		ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
218.0	Hợp chất triệt quang 216.0 được tách theo phương pháp sắc ký không đối xứng. (Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IA có kích thước 150 x 30mm với 24g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 56g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22C; bước sóng = 280nm. Phun 0,3ml dung dịch từ 59mg mẫu được hòa tan trong 5,5ml MeOH(with 2ml DCM), c= 10,7mg/ml; 3,2 mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 6 phút, thời gian thực hiện 12 phút. Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*=6,75, 1,66 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,66 Hz, 2H), 3,77 - 3,87 (m, 1H), 3,72 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
219.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) 5-clonicotinohyđrazit (Ví dụ 3.15) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  (2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

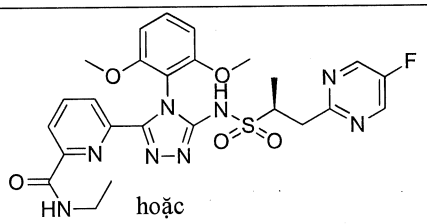
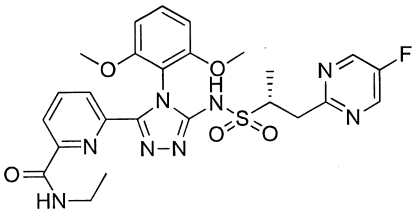
		LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.
220.0	Hợp chất triệt quang 219.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 150 x 30mm trên Thar 80 với 24g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 56g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 280nm; thể tích phun = 0,3ml dung dịch chứa 59mg mẫu đã được hòa tan trong 5,5ml MeOH + 2ml DCM). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,57 (m, 4H), 8,43 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,81 (t, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 3,77 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65 - 3,72 (m, 1H), 3,08 (dd, *J*=14,67, 9,98 Hz, 1H), 1,29 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,0 $(M+H)^+$.
221.0	Hợp chất triệt quang 219.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 150 x 30mm trên Thar 80 với 24g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 56g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 280nm; thể tích phun = 0,3ml dung dịch chứa 59mg mẫu được hòa tan trong 5,5ml MeOH + 2ml DCM). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra	 hoặc  (2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-

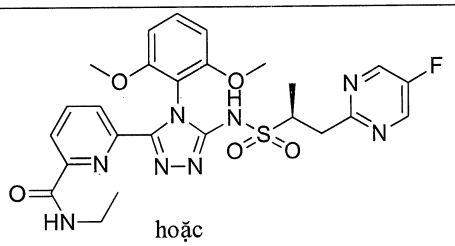
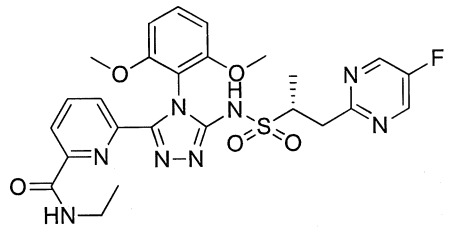
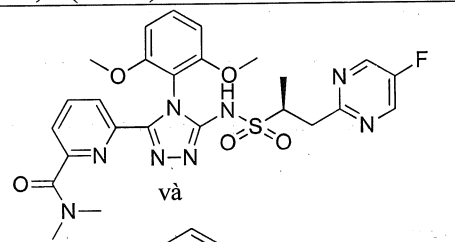
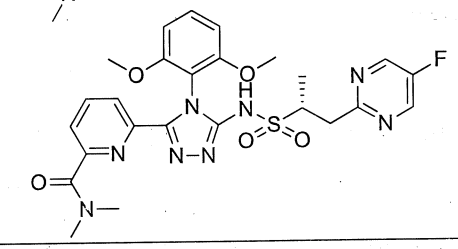
	trong các điều kiện này.	pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,61 (m, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,43 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*=2,05 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 - 3,71 (m, 1H), 3,08 (dd, *J*=14,67, 9,98 Hz, 1H), 1,29 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,0 $(M+H)^+$.
222.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0), 4-metylpicolinohyđrazit Ví dụ 3.16, axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.
223.0	Hợp chất triệt quang 222.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 300 x 30mm trên Thar 200 với 31g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 94g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở nhiệt độ 125g/phút. Bước sóng = 276nm; thể tích phun = 0,3ml). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-

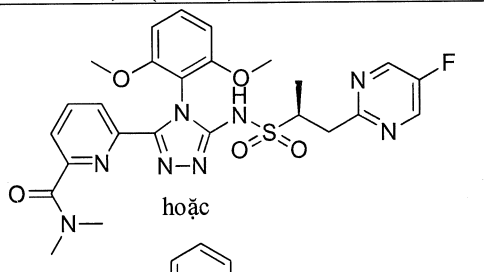
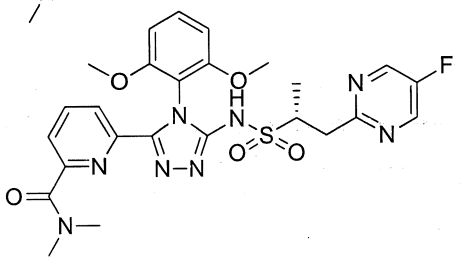
		pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,56 (m, 2H), 8,20 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=4,70 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=8,51, 1,86 Hz, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,71 - 3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1$(M+H)^+$.
224.0	Hợp chất triệt quang 222.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 300 x 30mm trên Thar 200 với 31 g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 94g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở nhiệt độ 125g/phút. Bước sóng = 276nm; thể tích phun = 0,3ml). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 2H), 8,2 (d, *J* =4,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H không nhìn thấy), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,1 (dd, *J* =14,8, 9,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (d, *J* =6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$.

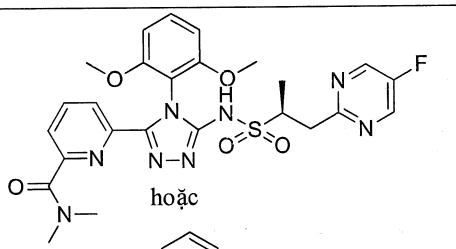
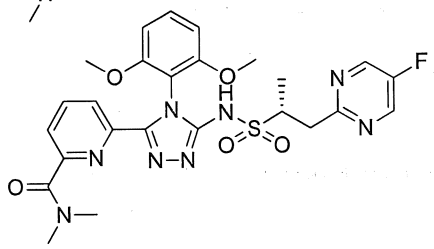
225.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphen-yl)carbamothioyl)-1-(5-fl-opyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0), 5-flonicotinohyđrazit Ví dụ 3.17, axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 518,2 $(M+H)^+$.
226.0	Hợp chất triệt quang 225.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 5mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 2H), 8,49 (d, *J*=2,74 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=8,51, 0,88 Hz, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=14,77, 4,21 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.

227.0	Hợp chất triệt quang 225.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 5mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 2H), 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=8,61, 0,98 Hz, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, *J*=14,77, 4,01 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J*=14,67, 9,78 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,3 $(M+H)^+$.
228.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0) N-etyl-6-(hyđrazincarbonyl)picolinamit (Ví dụ 3.19) axetat thủy ngân(II) (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 và  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit và 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-t-

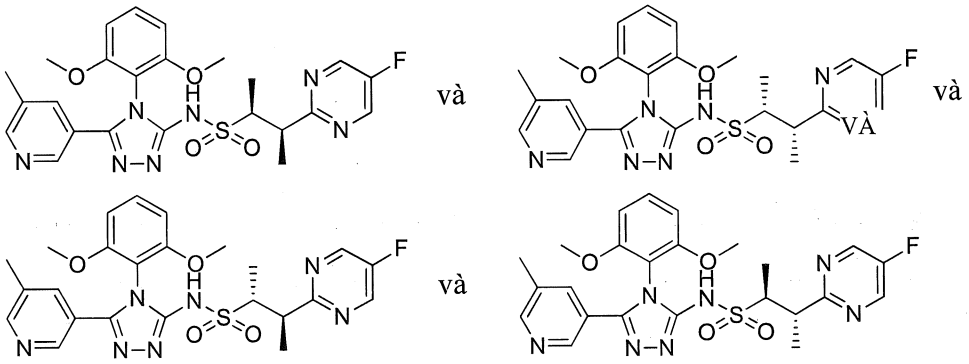
		riazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.
229.0	Hợp chất triệt quang 228.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 28% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,75ml, 10mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,23 (dd, *J*=8,02, 0,98 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*=7,63, 0,98 Hz, 1H), 7,93 (t, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=8,61, 1,76 Hz, 2H), 6,49 (t, *J*=6,16 Hz, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (quin, *J*=7,04 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J*=14,87, 9,98 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,65 Hz, 3H), 1,10 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

230.0	Hợp chất triệt quang 228.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 28% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,75ml, 10mg/ml MeOH). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, *J*=7,82, 0,98 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J*=7,73, 0,88 Hz, 1H), 7,84 – 7,98 (m, 1H), 7,45 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=8,51, 1,66 Hz, 2H), 6,49 (t, *J*=6,06 Hz, 1H), 3,77 – 3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63 – 3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (quin, *J*=6,99 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,10 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.
231.0	(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.0), 6-(hyđrazincarbonyl)-N,N-đimetylpicolinamit (Ví dụ 3.20), axetat thủy ngân(II) (do VWR International,	 và 

	Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich cung cấp)	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit và 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.
232.0	Hợp chất triệt quang 231.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 20,4g/phút MeOH + 20mM NH_3 + 40g/phút CO_2, 34% đồng dung môi ở 60g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 24°C; bước sóng = 282nm; thể tích phun = 0,4ml, 7,8mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,96 (dd, *J*=8,02, 0,98 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,73, 1,08 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J*=8,61, 1,56 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

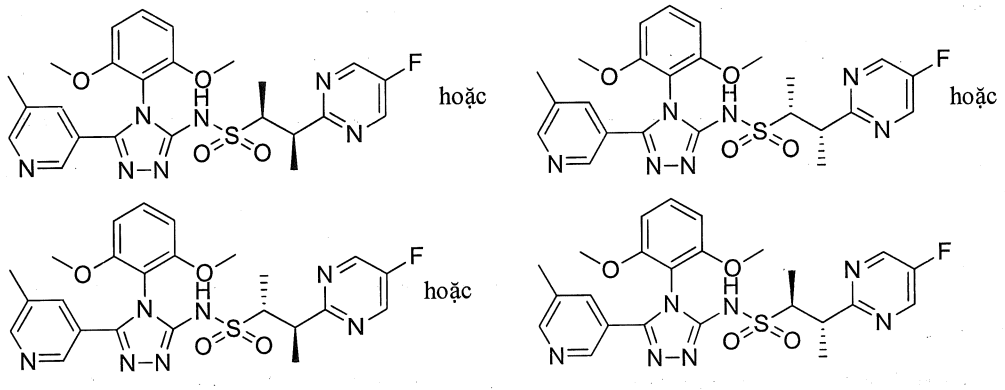
233.0	Hợp chất triệt quang 231.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 20,4g/phút MeOH + 20mM NH_3 + 40g/phút CO_2, 34% đồng dung môi ở 60g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 24°C; bước sóng = 282nm; thể tích phun = 0,4ml, 7,8mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này	 hoặc  6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit hoặc 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,96 (dd, *J*=7,92, 1,08 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,73, 1,08 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J*=8,51, 1,47 Hz, 2H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 234.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



234.1

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 234.1. LHMDS 1,0M trong THF (2,24ml, 2,24mmol) (do Sigma Aldrich cung cấp) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin (0,696g, 2,24mmol) (Ví dụ 2.04) trong THF (10ml, 123mmol) trong bể nước đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, dung dịch chứa hợp chất 432.0 (0,264g, 1,12mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được cô và cặn được nạp vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (24g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 234.1 (0,091g, 0,172mmol, hiệu suất 15%). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.

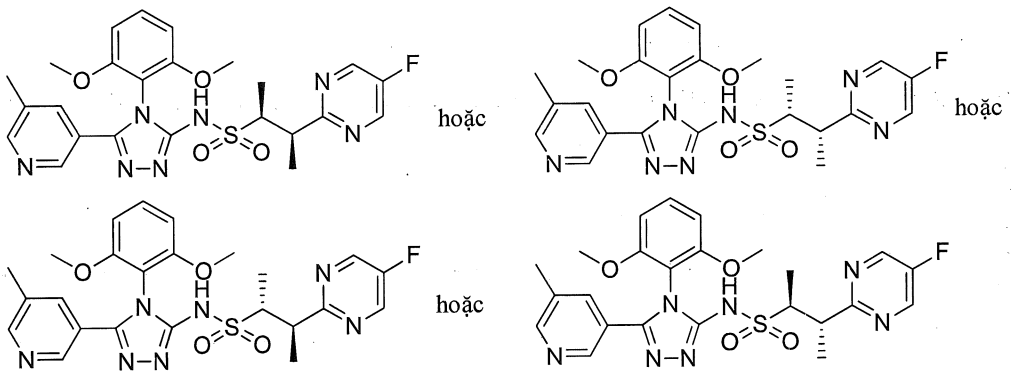


234.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit,

Ví dụ 234.0. Hỗn hợp triệt quang chứa hợp chất 234.1 được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế, cần nhiều lần tinh chế bằng cách áp dụng các phương pháp bao gồm: (a) Cột Chiralpak AS-H (Sepax) (150 x 21mm, 5µm), (CO_2 lỏng: IPA (20mM NH_3) theo tỷ lệ 75:25, Lưu tốc: 70ml/phút; (b) cột Chiralpak AD-H (Sepax) (150 x 21mm, 5µm), CO_2 lỏng : IPA (20mM NH_3) theo tỷ lệ 60:40; Lưu tốc: 70ml/phút và (c) Cột Chiralpak AS-H (250 x 21mm, 5µm), (CO_2 lỏng/MeOH (20mM NH_3)) theo tỷ lệ 88:12, Lưu tốc: 70ml/phút lần lượt. Thu được bốn chất đồng phân. Hợp chất nêu ở đề mục 234.0 là chất đồng phân thứ nhất để rửa giải ở các điều kiện này. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (dd, *J*=8,31, 6,94 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

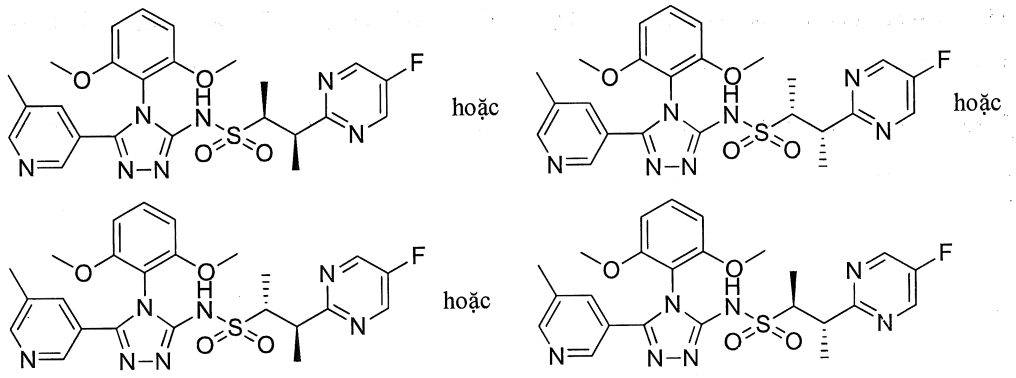
Ví dụ 235.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



235.0

Hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 235.0, là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 234.1 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 234.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 3,80 - 3,89 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (dd, *J*=8,22, 6,85 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 236.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

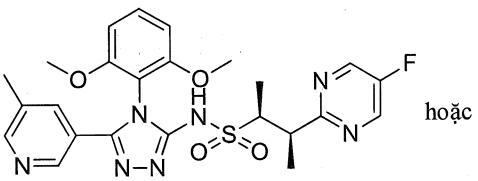


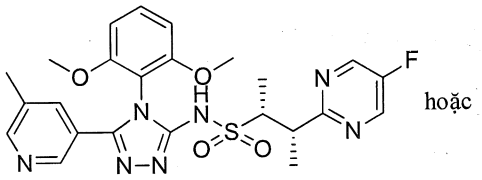
236.0

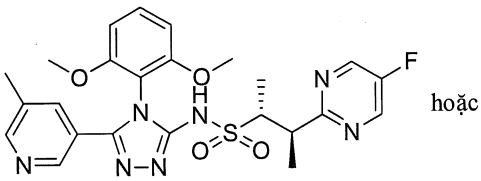
Hợp chất nêu ở đề mục, Ví dụ 236.0, là chất đồng phân thứ ba để rửa giải khi đưa hợp chất 234.1 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 234.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,51, 2,45 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52 - 3,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=7,04 Hz, 3H), 1,25 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

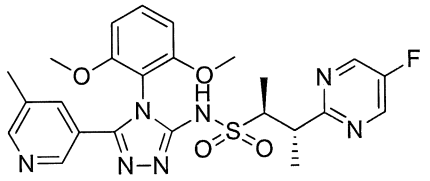
Ví dụ 237.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-

1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.







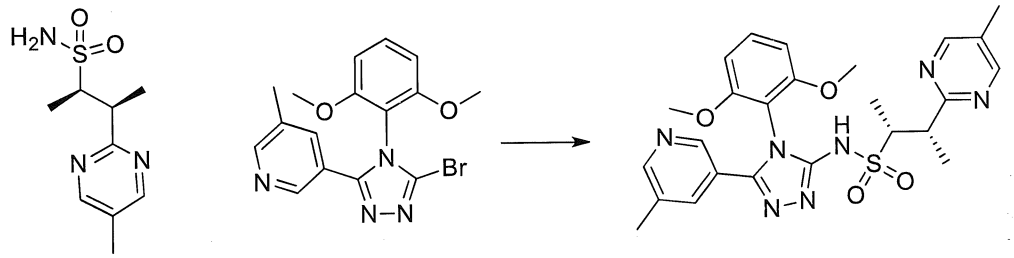


237.0

Hợp chất nêu ở đề mục này, Ví dụ 237.0, là chất đồng phân thứ tư để rửa giải khi đưa hợp chất 234.1 đến các điều kiện SFC được bộc lộ đối với hợp chất 234.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,37 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,41, 2,54 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,53 - 3,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,25 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ B

Ví dụ 238.0: Điều chế (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



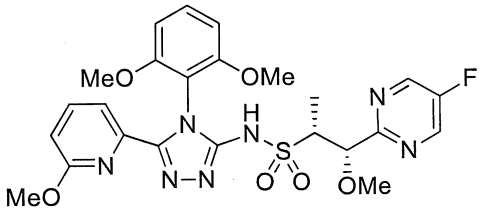
2.0 238.0

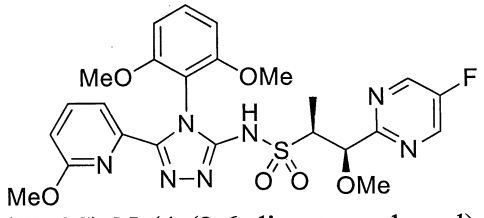
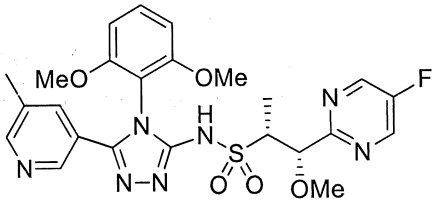
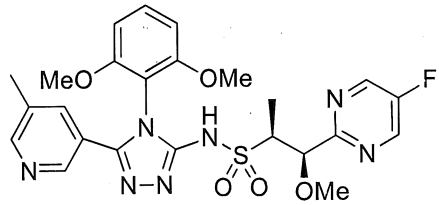
(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 238.0. Bình chứa (2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (378mg, 1,65mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0, 809mg, 2,16mmol), iođua

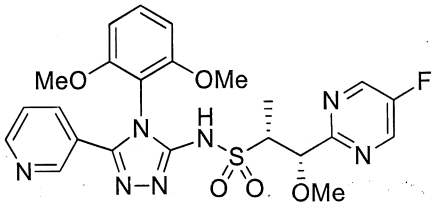
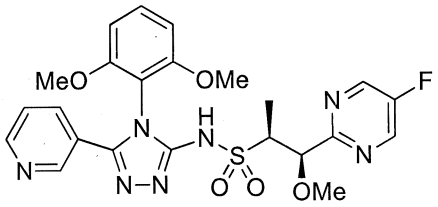
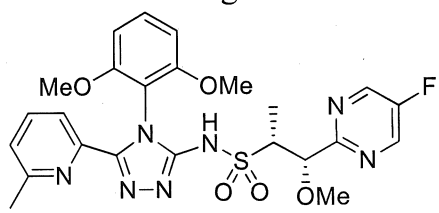
đồng(I) (161mg, 0,85mmol), trans-N,N'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (0,53ml, 3,36mmol), và xezi cacbonat (1,36g, 4,18mmol) được loại khí và sau đó nạp đầy lại bằng nitơ thường. Việc tháo và nạp lại được lặp lại ba lần. 1,4-đioxan khan (3,3ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó dung dịch không đồng nhất màu xanh sẫm được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng sơ bộ ở nhiệt độ 80°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước. Dung dịch nước của dung dịch HCl 1N được bổ sung cẩn thận vào dung dịch đồng nhất màu xanh sẫm đến độ pH=~7. Sau khi chiết bốn lần bằng DCM, các chất hữu cơ được kết hợp, sau đó được rửa một lần bằng dung dịch nước natri thiosulfat 1M. Sau khi làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn màu xanh lam được nạp vào cột silicagel (0% đến 75% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra chất rắn màu trắng (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5- metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl-)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 238.0 (401mg). 1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 13,37 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,47 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 7H), 3,60 (dq, *J*=3,4, 6,9 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 524,3 (M+H)+.

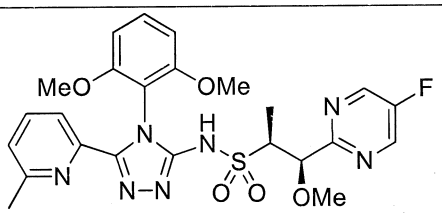
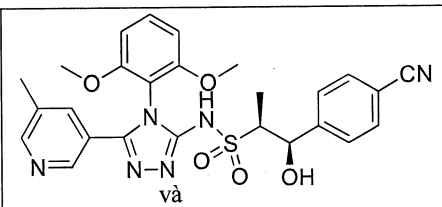
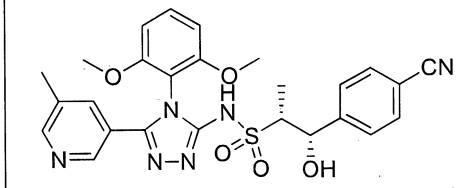
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

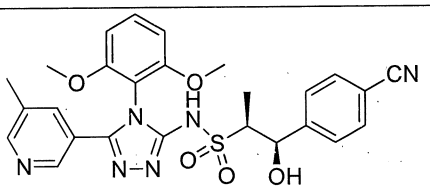
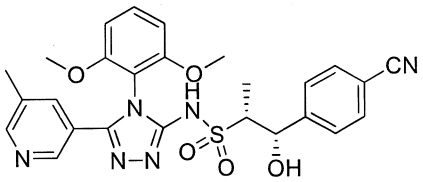
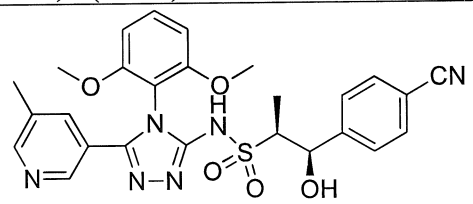
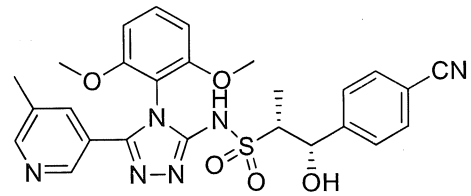
Bảng 12

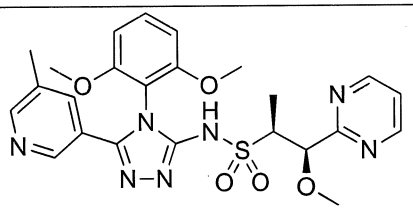
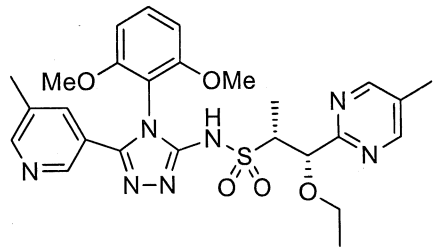
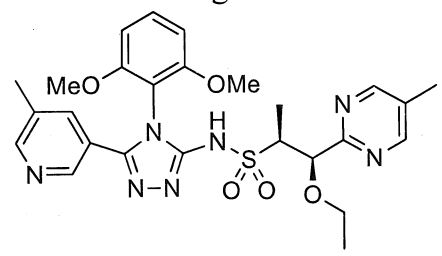
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
239.0	2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyriđin (Ví dụ 2.2), (1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 22.0) Phương pháp SFC	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H) 7,54 - 7,65 (m, 2H) 7,26 - 7,38 (m, 1H) 6,68 (d, J=7,0 Hz, 1H) 6,59 (d, J=8,6 Hz, 2H) 4,96 (d, J=4,9 Hz, 1H) 3,65 - 3,80 (m, 7H) 3,33 (s, 3H) 3,16 (s, 3H) 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,2

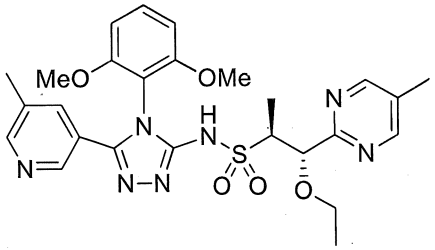
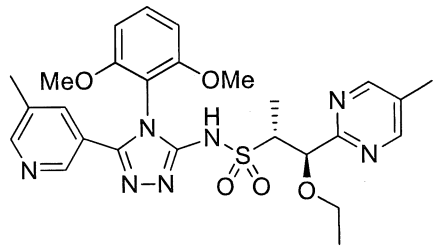
240.0	điều chế: Cột: Chiralpak AS (10um) (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20, A: CO_2 lỏng, B: EtOH, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 151 bar (15,1Mpa).	$(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,01 (br. s., 1H) 8,61 (s, 2H) 7,53 - 7,69 (m, 2H) 7,30 (t, J=8,5 Hz, 1H) 6,69 (d, J=7,6 Hz, 1H) 6,59 (d, J=8,4 Hz, 2H) 4,98 (d, J=4,9 Hz, 1H) 3,63 - 3,82 (m, 7H) 3,33 (s, 3H) 3,16 (s, 3H) 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.
241.0 242.0	3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (theo Ví dụ 2.0), (1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 22.0). Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AS-H (2 x 25cm), 20% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 60ml/phút, 220nm, thể tích phun: 0,7ml, 5mg/ml, (theo tỷ lệ 1:1) EtOH:DCM.	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,67-3,85 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,1 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H), 8,44 (br. s., 1H), 8,33 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,1 $(M+H)^+$.

243.0 244.0	3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyriđin (Ví dụ 2.1), (1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2-S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 22.0). Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AS-H (2 x 25cm), 20% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 60ml/phút, 220nm, thể tích phun: 0,7ml, 5mg/ml, (theo tỷ lệ 1:1) EtOH:DCM.	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51-8,70 (m, 4H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,99 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J=11,0 Hz, 6H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51-8,70 (m, 4H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,99 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,73 (d, J=11,0 Hz, 6H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
245.0	2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metylpyriđin (theo Ví dụ 2.3), (-1S,2R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 22.0). Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AS-H có kích thước	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,05 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,48-7,66 (m, 2H), 7,34 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,98 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,57-3,82 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:

246.0	250x30mm với 17ml/phút EtOH (nguyên chất) + 58g/phút CO_2, 22% đồng dung môi ở 75g/phút. Nhiệt độ = 37°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 281nm. Thể tích phun 0,4ml 30mg mẫu được hòa tan trong 3,0ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1; c= 10mg/ml và 4,0mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 7,5 phút, Thời gian thực hiện 14 phút.	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,08 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,50-7,64 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,99 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,59-3,83 (m, 7H), 3,33 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
247.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 261.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0).	 và  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.

248.0	Hợp chất triệt quang 247.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 11mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,58 - 7,71 (m, 3H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 6,50 - 6,77 (m, 2H), 5,46 - 5,68 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,06 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.
249.0	Hợp chất triệt quang 247.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH (0,1% NH_4OH)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 0,5ml, 11mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 7,58 - 7,69 (m, 3H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 6,70 (d, J=8,41 Hz, 1H), 6,62 (d, J=8,41 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,11 - 3,22 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,46 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 535,1 $(M+H)^+$.

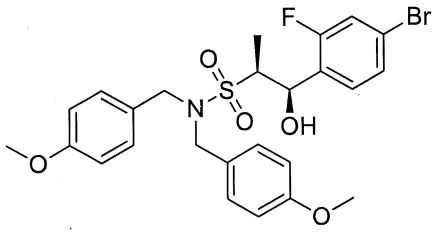
250.0	3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0), (1R,2S)-1-metoxy-1-(pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14,4)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,22 (br. s., 1H), 8,77 (d, J=4,8 Hz, 2H), 8,44 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J=4,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Hz, 2H), 5,02 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,0 (M+H)+.
251.0 252.0	3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0), (1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15.0), Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 81:19, A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa).	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,36 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 2H), 4,96-5,06 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,21-2,38 (m, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,36 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,39 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=8,4, 5,5 Hz, 2H), 4,97-5,03 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H),

		3,72 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.
253.0 254.0	3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0), (1S,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 15.1), Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20, A: CO_2 lỏng, B: EtOH, Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40C, 220nm, áp suất đầu nạp 186bar (18,6Mpa).	Pic thứ nhất rửa giải ra:  (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,80 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (dd, J=6,9, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,34 (d, J=10,8 Hz, 6H), 1,42 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$. Pic thứ hai rửa giải ra:  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 2H), 8,45 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,38 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,56-6,67 (m, 2H), 4,80 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (dd, J=7,1, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,34 (d, J=11,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.

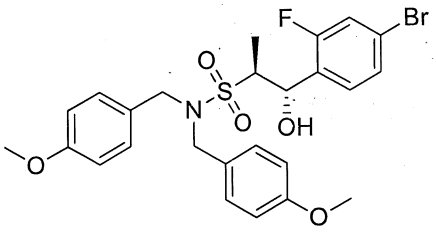
Ví dụ C

Ví dụ 255.0: Điều chế (1S,2R)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-(4-

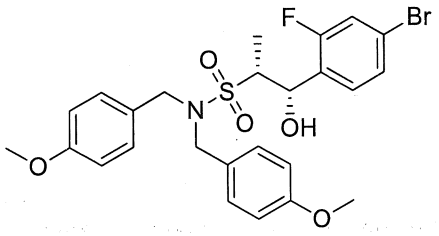
bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



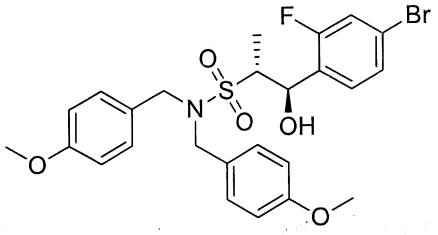
và



và

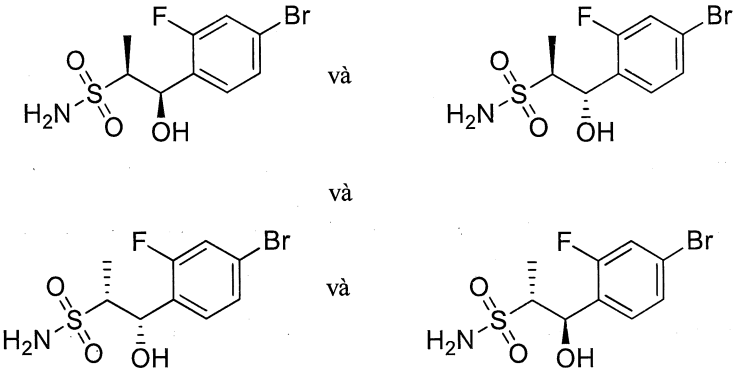


và



255.1

(1S,2R)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxy-benzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 255.1. Một bình được nạp N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit 12.0 (600mg, 1,72mmol, do Jubilant cung cấp), đồng sôi với toluen, được bổ sung THF (7ml) và làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. n-butyl lithi (0,72ml, 1,80mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp đó, 4-bromo-2-flobenzalđehyt (383mg, 1,89mmol) trong THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 45 phút và sau đó nhiệt độ của phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 40% EtOAc trong hexan để tạo ra 1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit 255.1 (811mg, 85%) hỗn hợp triệt quang gồm bốn chất đồng phân. LCMS-ESI (dương) m/z: 573,9 $(M+H)^+$.

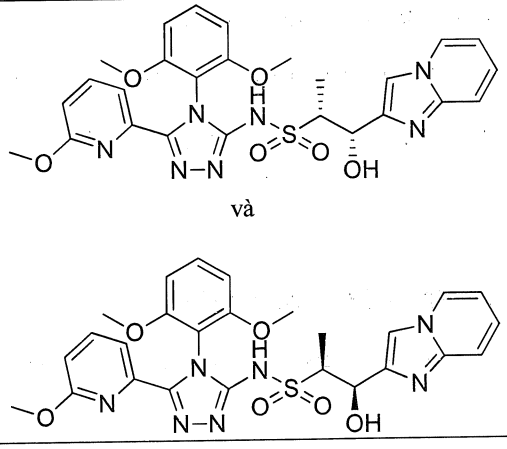


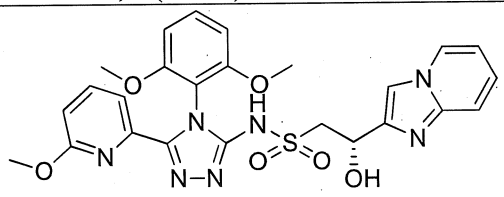
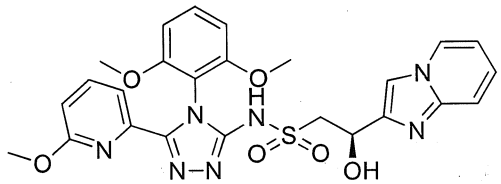
255.0

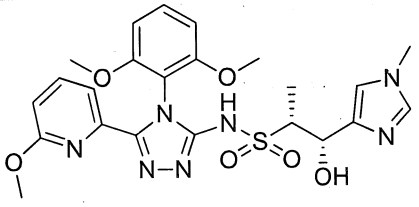
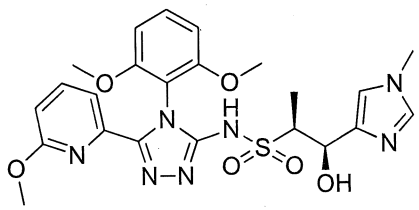
(1S,2R)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 255.0: TFA (10,9ml), tiếp theo là anisol (0,477ml, 4,37mmol), được bổ sung vào bình đã nạp 1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit 255.1 (603mg, 1,09mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm và sau đó được cô trong chân không và đồng sôi với toluen để loại bỏ TFA còn lại. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0% đến 8% MeOH trong DCM để tạo ra 1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit 255.0 (308mg, 90%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 336,0 $(M+H)^+$.

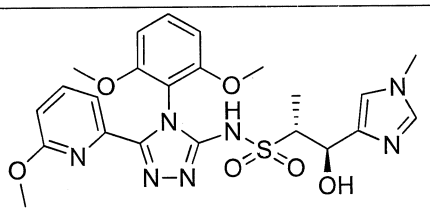
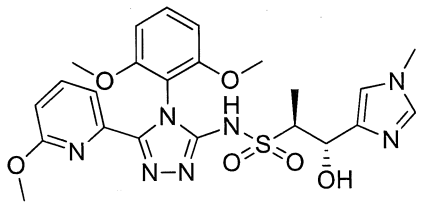
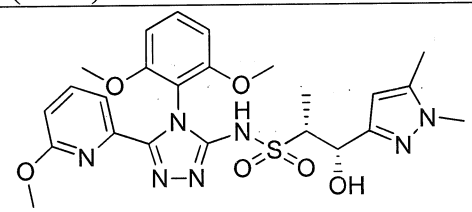
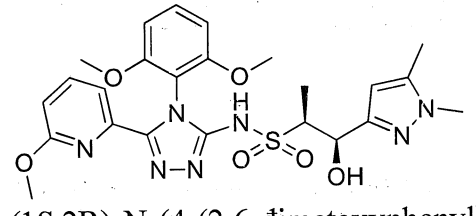
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

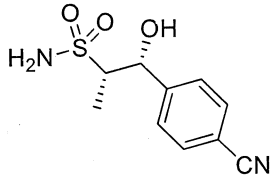
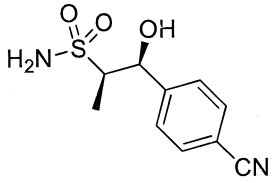
Bảng 13

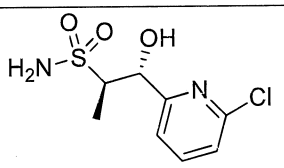
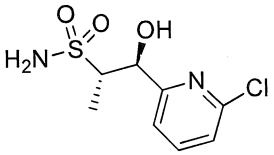
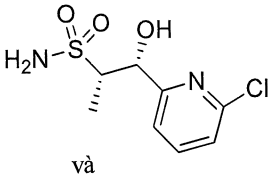
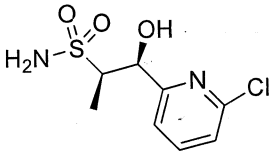
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
256.0	imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-carbalđehyt và Ví dụ 5.0	

		(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br. s, 1H), 8,50 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J*=8,9, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 6,78 (dd, *J*=8,6, 2,9 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,80 (br. s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 - 3,64 (m, 3H), 3,50 (qd, *J*=7,0, 1,1 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,03 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 566,2 $(M+H)^+$.
257.0	imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-carbalđehyt, Ví dụ 4.0	 và  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)etansulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)etansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,33 - 8,40 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J*=9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (td, *J*=6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 3H), 5,33 - 5,39 (m, 1H), 3,71

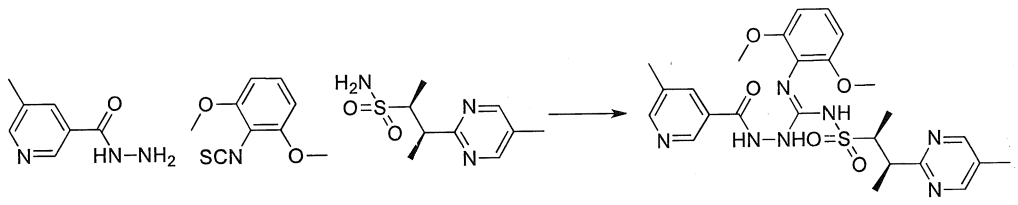
		(s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 - 3,69 (m, 1H), 3,46 (dd, *J*=14,2, 9,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 552,0 $(M+H)^+$.
258.0	1-metyl-1H-imiđazol-4-carbalđehyt, Ví dụ 5.0	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxy-phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (br. s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=7,5, 0,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,78 (dd, *J*=8,6, 0,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,38 (br. s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (qd, *J*=7,0, 1,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,03 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

259.0	1-metyl-1H-imiđazol-4-carbalđehyt, Ví dụ 5.0	 và  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxy-phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 - 7,84 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*=7,5, 0,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 {t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,88 (m, 3H), 4,83 (br. s, 1H), 4,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,95 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
260.0	1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-carbalđehyt, Ví dụ 5.0	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đime-

		toxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 7,58 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,86 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 5,14 - 5,22 (m, 1H), 4,44 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 6H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
261.0	Ví dụ 12.0, 4-formyl-benzonitril. Các chất đồng phân không đối quang thuận và nghịch được tách bằng cách tinh chế trên Isco CombiFlash trên cột silicagel Redi 220g bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc/hexan làm chất rửa giải sau phản ứng aldol.	 và  hợp chất (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J*=8,41 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 4,71 - 4,79 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 1H), 1,31 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 263,0 $(M+Na)^+$.

262.0	Ví dụ 12.0, 6-clopicolinalđehyt	 và  và  và  (1R,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 251,0 $(M+H)^+$.

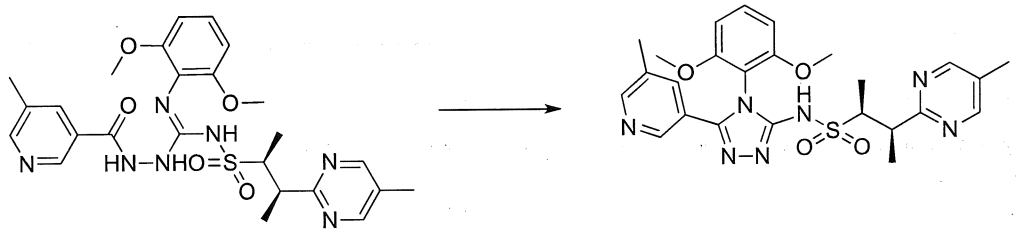
Ví dụ 263.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



1.0 10.0 263.1

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 263.1. ACN (23ml) được bổ sung vào bình chứa hợp chất theo Ví dụ 10.0 (1,10g, 4,82mmol). Sau thời gian 3 phút,

hợp chất theo Ví dụ 1.0 (981mg, 5,03mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá đến 10°C, và sau đó xezi cacbonat (2,07g, 6,34mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Sau khi hoàn thành việc bổ sung xezi cacbonat, hỗn hợp này được để ấm đến 23°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 22 giờ, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 20 phút, 5-metylnicotinohyđrazit (773mg, 4,86mmol) (do Bellen Chemistry Co. cung cấp trên thị trường) và tiếp đó là nitrat bạc (1,65g, 9,73mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Hỗn hợp này được để ấm đến 23°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 30 phút nữa, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn màu đen được pha loãng bằng clorofom và sau đó được nạp vào cột silicagel (0% đến 85% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra màng màu vàng nhạt mà hóa rắn thành bọt dính màu trắng đục (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit 263.1 (2,58g, 4,76mmol, hiệu suất 99%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

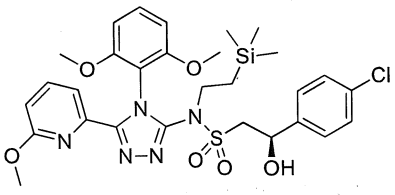


263.1 263.0

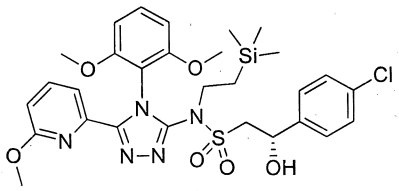
(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 263.0. Axit metansulfonic (0,93ml, 14,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào bình chứa (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit 263.1 (2,58g, 4,76mmol) trong 1,4-đioxan (19ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung axit metansulfonic vào, hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng trước ở nhiệt độ 100°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 7,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng 15ml nước. Độ pH được điều chỉnh một cách cẩn

thận bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa vào để tạo ra độ pH~7. Sau đó, hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g), rửa giải bằng gradien 0% đến 75% (EtOAc: EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong heptan. Tiếp đó, các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp được cô để tạo ra chất rắn màu trắng là (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 263.0 (1,63g, 3,13mmol, hiệu suất 66%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 13,36 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,47 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*=3,8, 8,4 Hz, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 7H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). MS (dương) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 264.0: Điều chế (R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



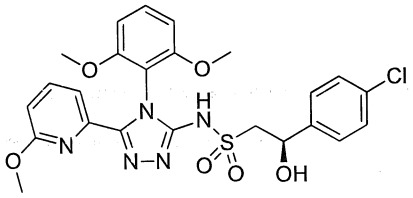
và



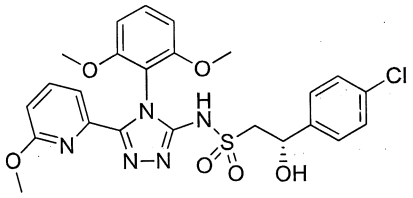
264.1

(R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 264.1. N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit (Ví dụ 4.0, 210mg, 0,415mmol) được cho đồng sôi với toluen và sau đó được hòa tan trong THF (2ml). Tiếp đó, dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch butyllithi (2,5M trong hexan (0,183ml, 0,46mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này và

khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa 4-clobenzalđehyt (0,059ml, 0,50mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong THF (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 45 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (5ml), pha loãng bằng nước (10ml) và DCM (10ml). Hai lớp này phân tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 264.1 (247mg, 0,38mmol, hiệu suất 92%) ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 7,63 - 7,67 (m, 1 H) 7,59 - 7,62 (m, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 6,71 (dd, *J*=8,02, 0,98 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J*=8,61, 0,78 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J*=8,61, 0,78 Hz, 1 H) 4,88 (dd, *J*=9,59, 1,17 Hz, 1 H) 4,43 - 4,57 (m, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H) 2,86 - 2,99 (m, 2 H) 1,34 - 1,44 (m, 2 H) 0,11 - 0,14 (m, 9 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 646,3 $(M+H)^+$.



và

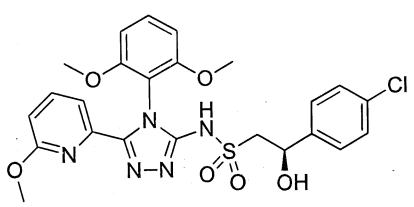


264.0

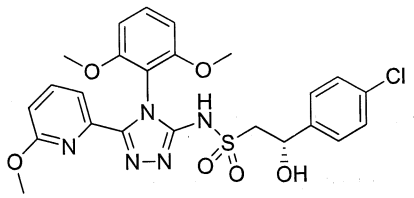
(R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 264.0. Hỗn hợp gồm hợp chất 264.1 (243mg, 0,376mmol) và tris(đimetylamino)-sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt (311mg, 1,13mmol) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong DMF (2ml) được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và dung dịch (nước) HCl 0,1N (20ml). Lớp hữu cơ được rửa thêm bằng dung dịch (nước) HCl 0,1N (3 x 20ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100%

(EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 264.0 (186mg, 0,341mmol, hiệu suất 91%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br. s., 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,24 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 6,79 - 6,85 (m, 3 H) 5,38 (br. s., 1 H) 4,93 (dd, *J*=6,85, 4,11 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 265.0: Điều chế (R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



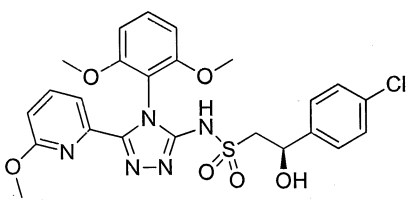
hoặc



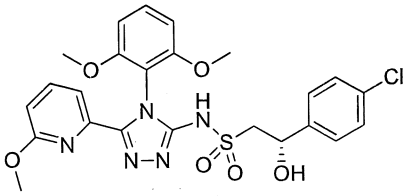
265.0

(R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1-,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 265.0. Hợp chất nêu ở đề mục 265.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 264.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột OJ-H (2 x 25cm), 20% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm, thể tích phun: 1ml, 5mg/ml dung dịch chứa hợp chất 264.0 trong MeOH. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (t, *J*=7,92 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=7,34, 0,49 Hz, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 6,75 - 6,84 (m, 3H), 5,45 (br. s., 1H), 4,94 (dd, *J*=7,73, 4,01 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,64 (s, 3H) 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 266.0: Điều chế (R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



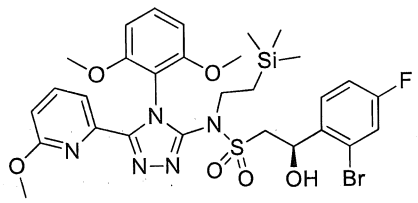
hoặc



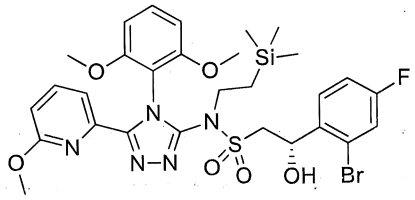
266.0

(R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 266.0. Hợp chất theo Ví dụ 266.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 265.0. Hợp chất 266.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 264.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 265.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=7,43, 0,39 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 7,28 - 7,32 (m, 2 H) 6,74 - 6,81 (m, 3 H) 5,49 (br. s., 1 H) 4,94 (dd, J=7,73, 4,01 Hz, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 267.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



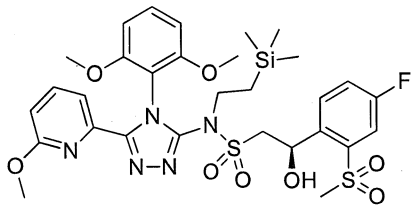
và



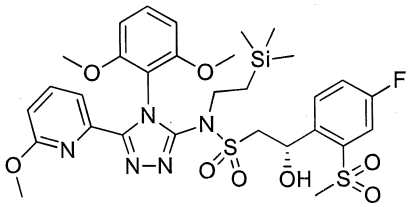
267.1

(R)-2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 267.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 4.0 (1,52g, 3,01mmol) và 2-bromo-4-flobenzalđehyt (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường) (0,732g, 3,61mmol), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.0 để thu được

hợp chất nêu ở đề mục 267.1 (1,77g, 2,50mmol, hiệu suất 83%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 708,0 $(M+H)^+$.

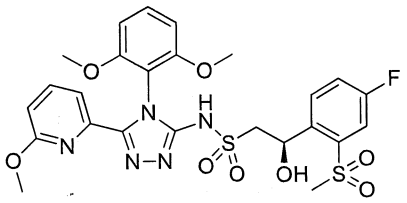
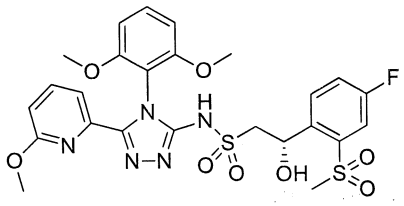


và



267.2

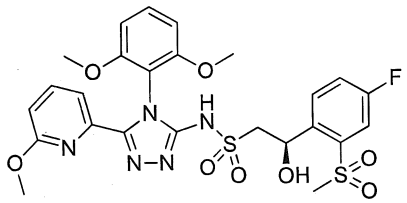
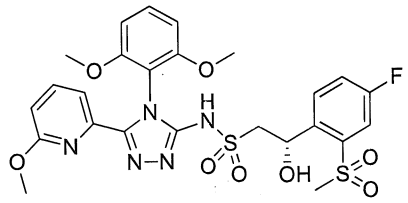
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 267.2. Hỗn hợp gồm natri metansulfinat (508mg, 4,23mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), iođua đồng(I) (81mg, 0,42mmol, do Strem Chemicals inc., Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) và N, N'-đimetyletylenđiamin (91µl, 0,85mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong DMSO (8,5ml) được sục nitơ trong thời gian 2 phút. 2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (267.1, 600mg, 0,85mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, và N_2 được sục qua hỗn hợp này trong thời gian một phút nữa. Sau đó, hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng dung dịch (nước) NH_4Cl bão hòa (80ml) và EtOAc (80ml). Hai lớp này phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 x 80ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (24g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 267.2 (380mg, 0,54mmol, hiệu suất 63%) ở dạng rắn màu trắng, LCMS-ESI (dương) m/z: 708,2 $(M+H)^+$; và sản phẩm phụ N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (Ví dụ 267.3) (118mg, 0,19mmol, hiệu suất 22%) ở dạng rắn màu trắng.

 và 

267.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 267.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 267.2 (150mg, 0,212mmol) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.0 để thu được hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 267.0 (45mg, 0,074mmol, hiệu suất 35%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (br. s, 1 H) 7,85 (dd, *J*=8,41, 5,28 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,41, 7,43 Hz, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 3 H) 7,41 (t, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 3 H) 5,82 - 5,88 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 268.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

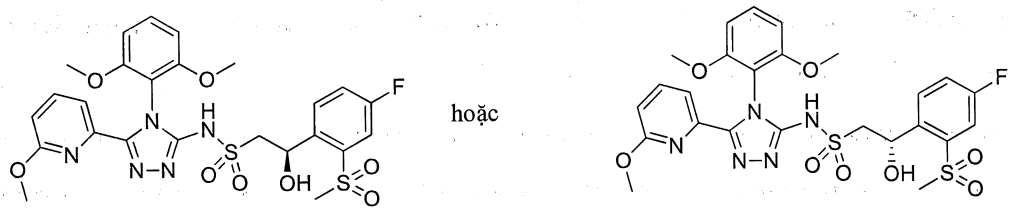
 hoặc 

268.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 268.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thar 80 SFC với cột AS có kích thước 250 x 30mm với 24g/phút EtOH (nguyên chất) + 56g/phút CO_2, 30%

đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 23°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 293nm. Phun 0,35ml dung dịch chứa 40mg mẫu hợp chất 267.0 đã được hòa tan trong 10ml MeOH, c= 4,0mg/ml và 1,4mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 8 phút, thời gian thực hiện = 14 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (br. s., 1 H) 7,85 (dd, *J*=8,41, 5,48 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,31, 7,53 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 3 H) 5,82 - 5,88 (m, 1 H) 5,50 (br. s., 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 269.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

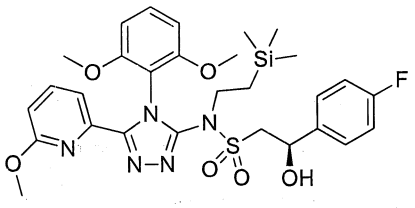
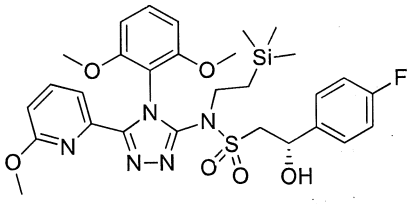


hoặc

269.0

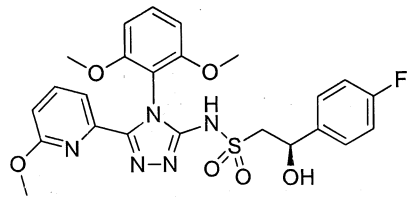
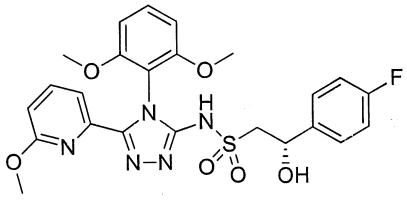
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 269.0. Hợp chất theo Ví dụ 269.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 268.0. Hợp chất theo Ví dụ 269.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 267.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong 268.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (br. s., 1 H) 7,85 (dd, *J*=8,51, 5,38 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,31, 7,53 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,75 - 6,85 (m, 3 H) 5,82 - 5,88 (m, 1 H) 5,50 (br. s., 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 270.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.


và


270.1

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 270.1. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng sản phẩm phụ từ việc tổng hợp Hợp chất theo Ví dụ 267.2. LCMS-ESI (dương) m/z: 630,2 $(M+H)^+$.

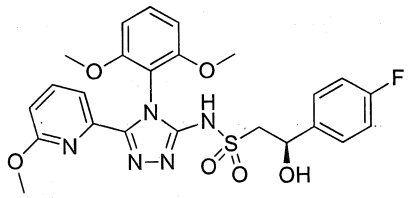

và


270.0

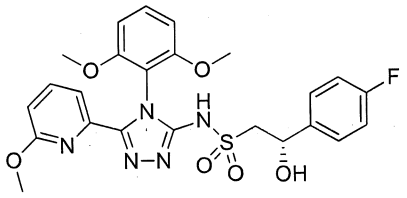
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit Ví dụ 270.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 270.1 (113mg, 0,179mmol) và tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt (148mg, 0,538mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.0. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 270.0 (64mg, 0,12mmol, hiệu suất 88%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br. s., 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J*=6,14 Hz, 2 H) 7,12 (t, *J*=8,38 Hz, 2 H) 6,79 - 6,85 (m, 3 H) 5,31 (br. s., 1 H) 4,94 (br. s., 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 3,13 - 3,19 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 271.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



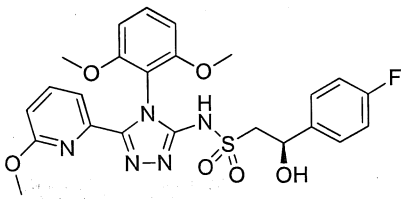
hoặc



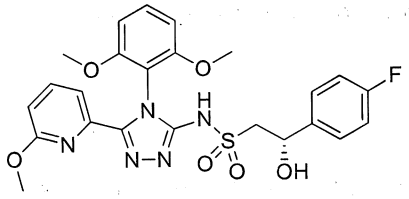
271.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 271.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thar 80 SFC với cột AD 250 x 30mm với 40g/phút EtOH (nguyên chất) + 40g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 295nm. Phun 1,0ml dung dịch chứa 63mg mẫu của hợp chất theo Ví dụ 270.0 được hòa tan trong 10ml MeOH, c= 6,3mg/ml và 6,3mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 8,2 phút, thời gian thực hiện = 14 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br. s., 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 6,78 - 6,85 (m, 3 H) 5,32 (br. s., 1 H) 4,94 (dd, *J*=7,63, 3,91 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 3,24 - 3,30 (m, 1 H) 3,16 (dd, *J*=13,89, 3,52 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 272.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



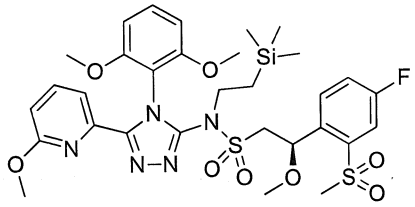
hoặc



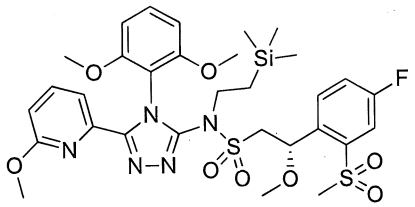
272.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 272.0. Hợp chất theo Ví dụ 272.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 271.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 270.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong 271.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br. s., 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 6,78 - 6,86 (m, 3 H) 5,31 (br. s., 1 H) 4,94 (dd, *J*=6,85, 3,72 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 3,28 (m, *J*=6,46 Hz, 1 H) 3,16 (dd, *J*=14,28, 4,11 Hz, 1 H) 3,11 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 273.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit.



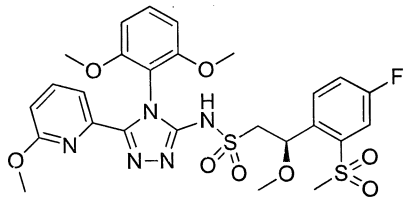
và



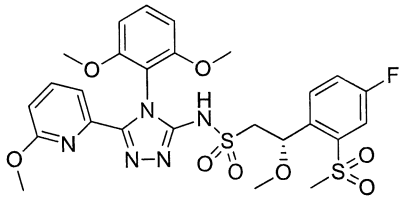
273.1

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit Ví dụ 273.1. Natri hyđrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng (15,2mg, 0,38mmol)) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 267.2 (224mg, 0,32mmol) trong DMF (2,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. dung dịch chứa iođometan (đã được ổn định, 0,026ml, 0,41mmol), do Acros Organics, NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong

DMF (0,50ml) được phun nhỏ giọt. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (25ml) và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (25ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 25ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạora hợp chất nêu ở đề mục 273.1 (166mg, 0,23mmol, hiệu suất 73%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 722,2 $(M+H)^+$.



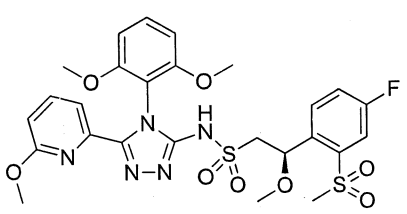
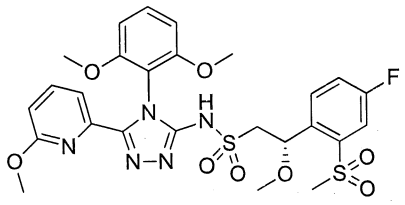
và



273.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 273.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 273.1 (162mg, 0,22mmol) và tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt(IV) (185mg, 0,67mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.0. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 273.0 (133mg, 0,21mmol, hiệu suất 95%) ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,57 (d, *J*=7,24 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 3 H) 5,52 (dd, *J*=7,34, 4,79 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,48 (dd, *J*=14,48, 7,63 Hz, 1 H) 3,36 (dd, *J*=14,38, 4,79 Hz, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

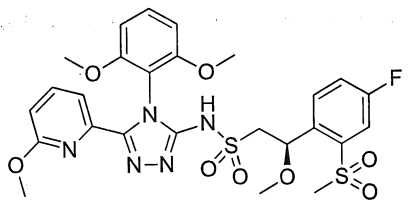
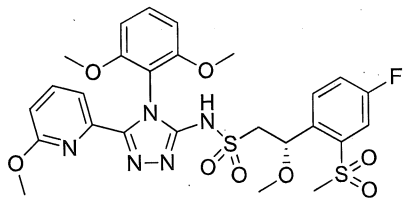
Ví dụ 274.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit.


hoặc


274.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit Ví dụ 274.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: cột IA (2 x 15cm), 30% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 60ml/phút, bước sóng = 220nm. Thể tích phun: 1,0ml mỗi lần phun 4mg/ml dung dịch chứa hợp chất 273.0 trong DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J*=7,43, 0,78 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 3 H) 5,52 (dd, *J*=7,43, 4,70 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,48 (dd, *J*=14,48, 7,43 Hz, 1 H) 3,36 (dd, *J*=14,57, 4,79 Hz, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 275.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit.

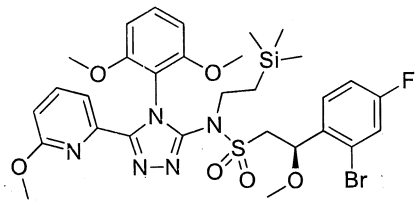

hoặc


275.0

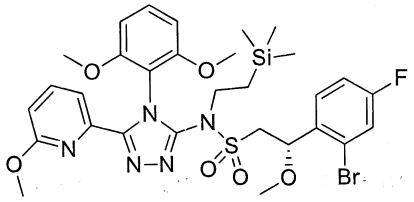
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit. Ví dụ 275.0. Hợp chất theo Ví dụ 275.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 274.0. Hợp chất này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra từ cột IA theo điều

kiện được bộc lộ trong Ví dụ 274.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J*=7,43, 0,78 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,77 - 6,84 (m, 3 H) 5,52 (dd, *J*=7,43, 4,70 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,48 (dd, *J*=14,48, 7,43 Hz, 1 H) 3,36 (dd, *J*=14,57, 4,79 Hz, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 276.0: (R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



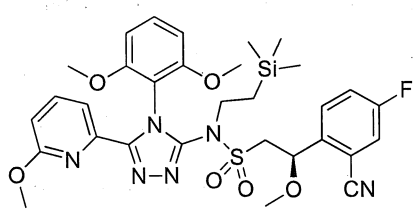
và



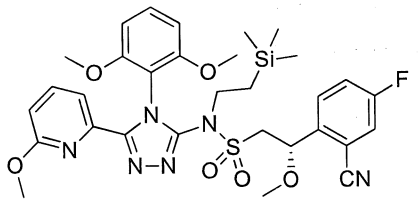
276.1

(R)-2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 276.1. Natri hyđrua (thể phân tán 60% trong dầu khoáng (59,7mg, 1,49mmol), do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 267.1 (881mg, 1,24mmol) trong DMF (6ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Iođometan (đã được ổn định (0,100ml, 1,62mmol), do Acros Organics, NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong DMF (1,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Sau thời gian 50 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (50ml), pha loãng bằng EtOAc (50ml). Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 50ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 50%

EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 276.1 (875mg, 1,21mmol, hiệu suất 97%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.

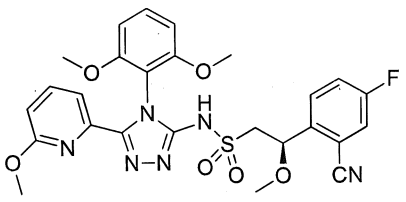


và

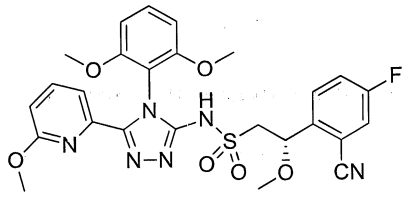


276.2

(R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 276.2. Ống nghiệm dùng được trong vi sóng được nạp 2-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 276.1 (199mg, 0,28mmol), xyanua kẽm (53,3mg, 0,45mmol, do Alfa Aesar, công ty thuộc Johnson Matthey, Ward Hill, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) và DMF (3ml), và sau đó N_2 được sục qua trong thời gian 3 phút. tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (63,6mg, 0,055mmol, do Strem Chemicals inc., Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này lại được loại khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian một giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30ml) và EtOAc (30ml). Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 30ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 70% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 276.2 (141mg, 0,211mmol, hiệu suất 77%) ở dạng màng không màu. LCMS-ESI (dương), m/z: 669,2 $(M+H)^+$.



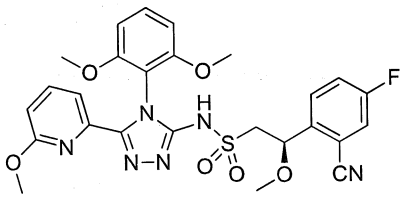
và



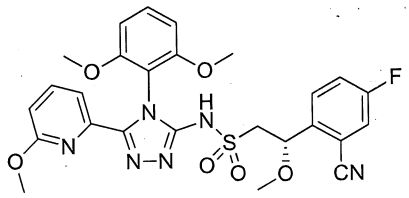
276.0

(R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 276.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 276.2 (137mg, 0,205mmol) và tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt(IV) (169mg, 0,615mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.0. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 267.0 (90mg, 0,16mmol, hiệu suất 77%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 (s, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 7,53 - 7,61 (m, 3 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,83 (dd, *J*=8,31, 0,68 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H) 4,85 (dd, *J*=7,04, 5,48 Hz, 1 H) 3,67 (s, 6 H) 3,52 (dd, *J*=14,28, 7,24 Hz, 1 H) 3,34 (dd, *J*=14,28, 5,28 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 277.0: Điều chế (R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



hoặc

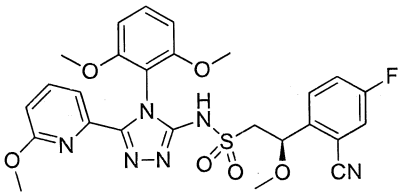


277.0

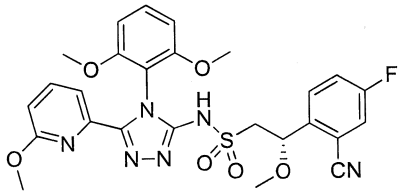
(R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 277.0. Hợp chất nêu ở đề mục 277.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 40g/phút MeOH (nguyên chất) + 40g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 26°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 0,6ml dung dịch chứa 77mg mẫu của hợp chất 276.0 đã được hòa tan trong 14ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 8:6, c= 5,5mg/ml và 3,3mg mỗi lần phun. Thời

gian của chu trình 6,2 phút, thời gian thực hiện = 15 phút. LCMS-ESI (dương), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 278.0: Điều chế (R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



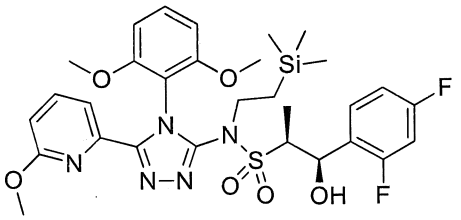
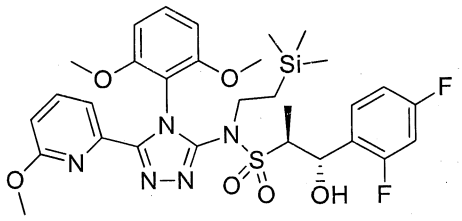
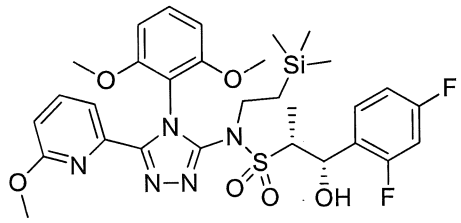
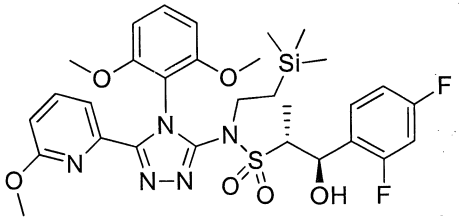
hoặc



278.0

(R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 278.0. Hợp chất theo Ví dụ 278.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 277.0. Hợp chất theo Ví dụ 278.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra từ cột CC4 trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 277.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 569,2 $(M+H)^+$.

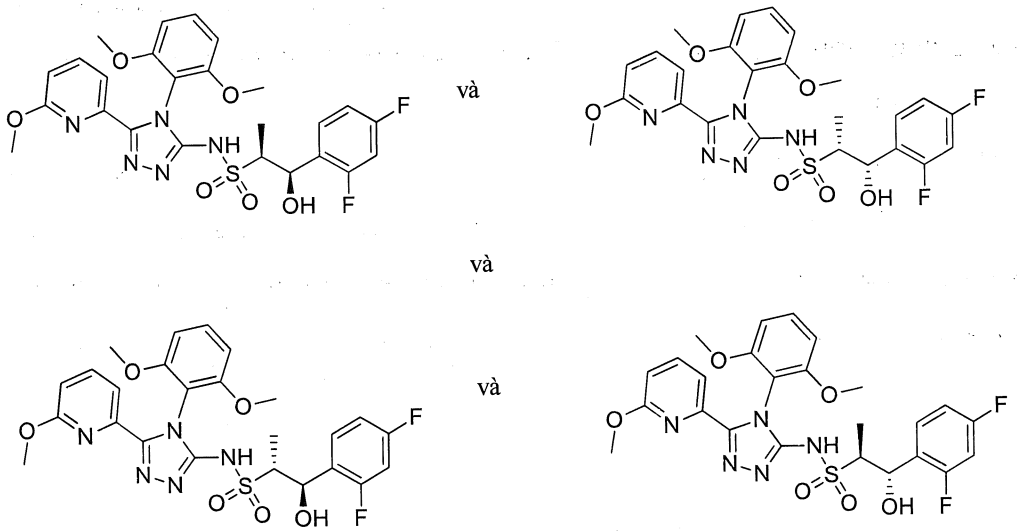
Ví dụ 279.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.


và

và

và


279.1

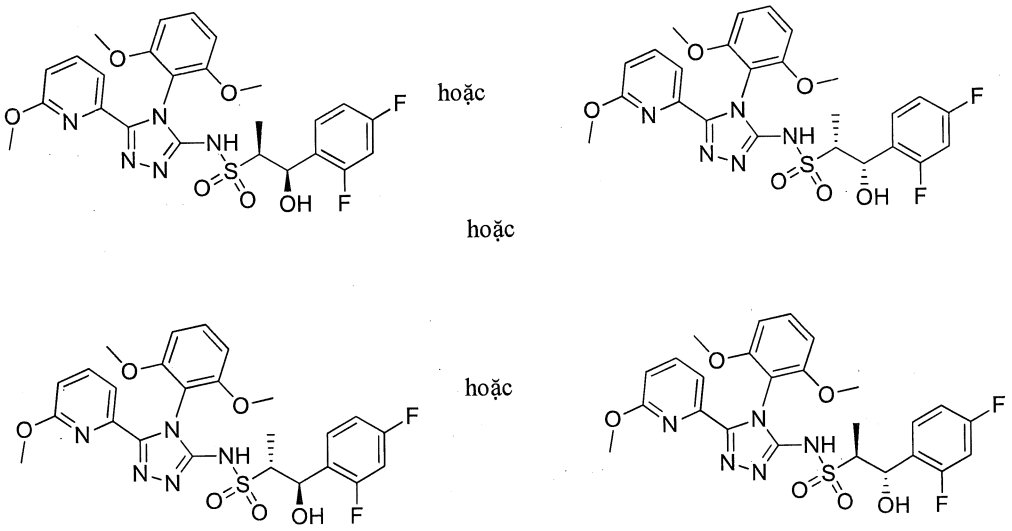
(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 279.1. N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)-etyl)etansulfonamit (Ví dụ 5.0) (311mg, 0,598mmol) được cho đồng sôi với toluen và sau đó được hòa tan trong THF (3ml). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan (0,24ml, 0,60mmol), do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút. Tiếp đó, dung dịch chứa 2,4-điflobenzalđehyt (102mg, 0,718mmol, do Fluka Chemie GmbH, Buchs, Thụy sĩ cung cấp trên thị trường) trong THF (1,0ml) được phun nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch (nước) NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Cặn thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (24g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất

nêu ở đề mục 279.1 (266mg, 0,402mmol, hiệu suất 67%) ở dạng gôm không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 662,3 $(M+H)^+$.



279.2

(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 279.2. Hỗn hợp gồm hợp chất 279.1 (263mg, 0,397mmol) và tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt(IV) (438mg, 1,59mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong DMF (3ml) được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (30ml), rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (30ml), tiếp theo là nước muối (3 x 30ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc trong DCM, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 279.2 (102mg, 0,18mmol, hiệu suất 46%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

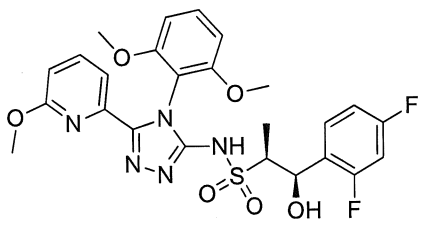


279.0

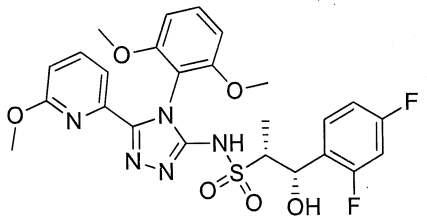
(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 279.0. Hợp chất theo Ví dụ 279.0 là chất đồng phân đối ảnh thứ nhất rửa giải ra từ cột AD-H trong các điều kiện sau: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AD-H có kích thước 250 x 30mm với 32g/phút EtOH(nguyên chất) + 48g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 80g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); Nhiệt độ = 21°C; bước sóng = 215nm. Phun 0,5ml dung dịch chứa hợp chất 279.2 được hòa tan trong MeOH/DCM theo tỷ lệ 1:1 (c= 12,5mg/ml, một giọt amoniac được sử dụng để hòa tan mẫu), 6,2mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 18 phút, thời gian thực hiện 22 phút. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (br. s., 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,17 (ddd, *J*=10,96, 9,10, 2,45 Hz, 1 H) 7,07 (td, *J*=8,51, 2,35 Hz, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 3 H) 5,43 (s, 1 H) 5,14 (br. s., 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,04 (q, *J*=6,91 Hz, 1 H) 1,05 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 280: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-

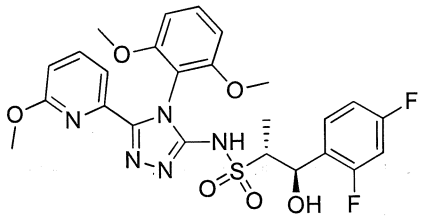
triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



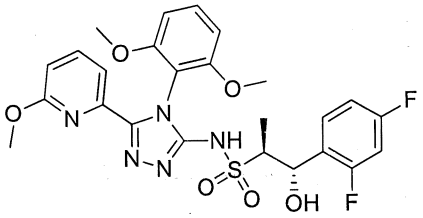
hoặc



hoặc



hoặc

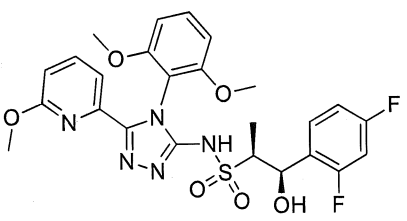


280.0

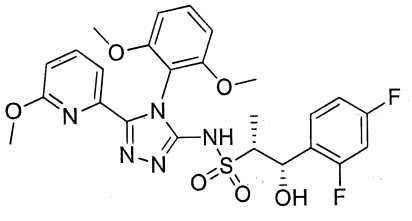
(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 280.0. Hợp chất theo Ví dụ 280.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 279.0. Hợp chất theo Ví dụ 280.0 là chất đồng phân không đối quang thứ tư rửa giải ra khỏi cột AD-H trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 279.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 281.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-

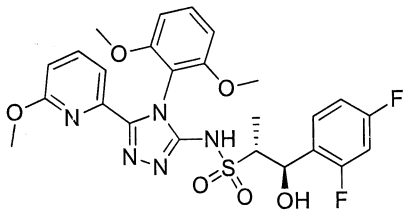
2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



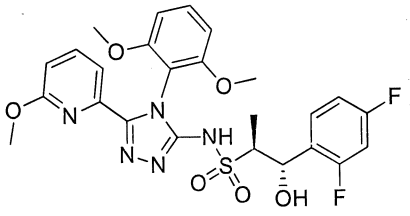
hoặc



hoặc



hoặc

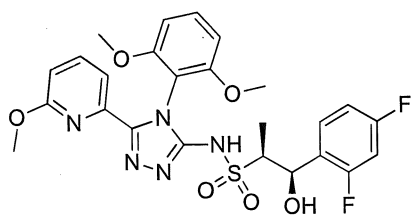


281.0

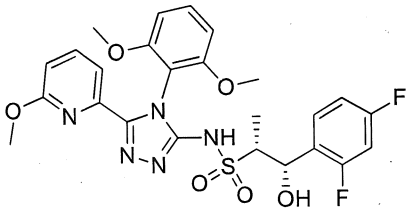
(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 281.0. Hợp chất theo Ví dụ 281.0 là chất đồng phân không đối quang thứ hai rửa giải ra khỏi cột AD-H trong các điều kiện được nêu trong Ví dụ 279.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (br. s., 1 H) 7,80 (t, *J*=7,87 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,25 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,06 (td, *J*=8,56, 2,25 Hz, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 3 H) 5,27 (br. s., 1 H) 5,04 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 3,27 (q, *J*=7,00 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 0,91 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 562,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 282.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-

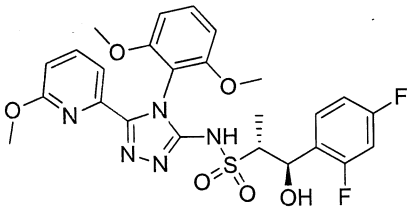
2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



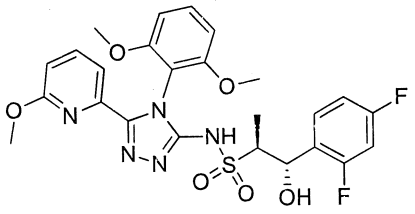
hoặc



hoặc



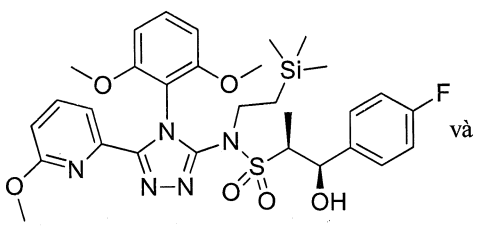
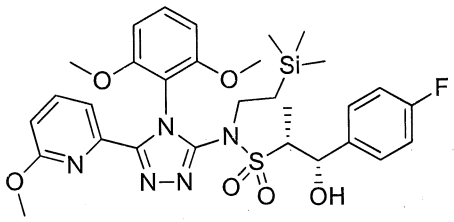
hoặc



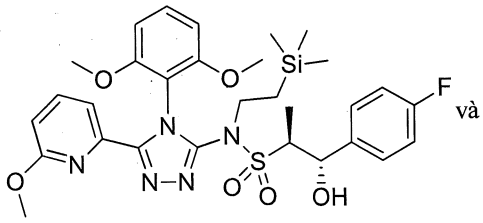
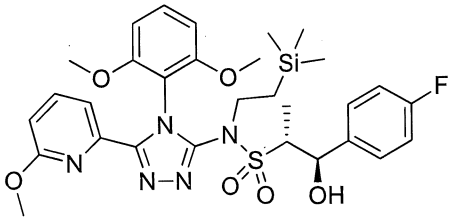
282.0

(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 282.0. Hợp chất theo Ví dụ 282.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 281.0. Hợp chất theo Ví dụ 282.0 là chất đồng phân thứ ba không đối quang rửa giải ra khỏi cột AD-H trong các điều kiện nêu trong Ví dụ 279.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 562,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 283.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.

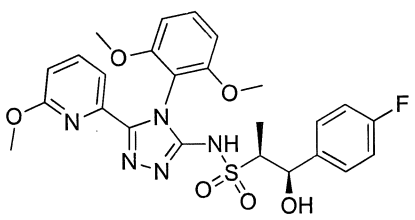
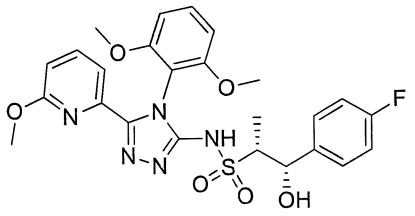
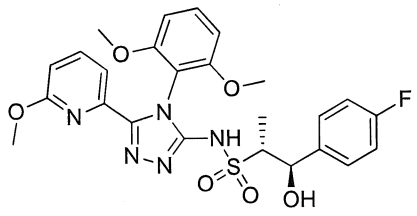
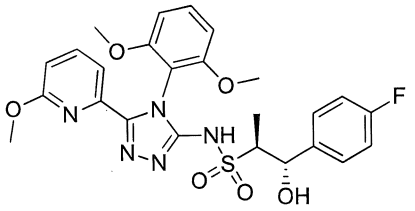

và


và


và


283.1

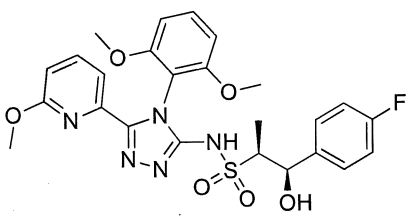
(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 283.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (hợp chất theo Ví dụ 5.0) (401mg, 0,77mmol) và 4-flobenzalđehyt (115mg, 0,93mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ C. Hợp chất nêu ở đề mục 283.1 (451mg, 0,701mmol, hiệu suất 91%) thu được ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương), m/z: 644,3 $(M+H)^+$.


và

và

và


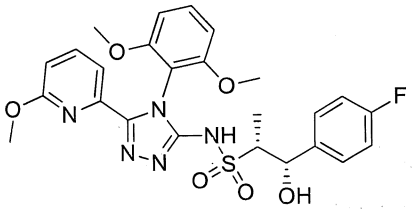
283.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 283.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 283.1 (445mg, 0,69mmol), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 279.2. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 283.0 (236mg, 0,43mmol, hiệu suất 63%) ở dạng tinh thể rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

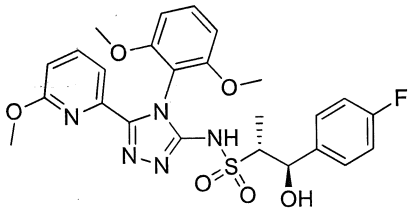
Ví dụ 284.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



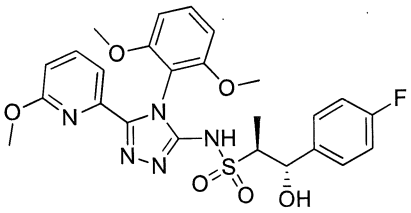
hoặc



hoặc



hoặc

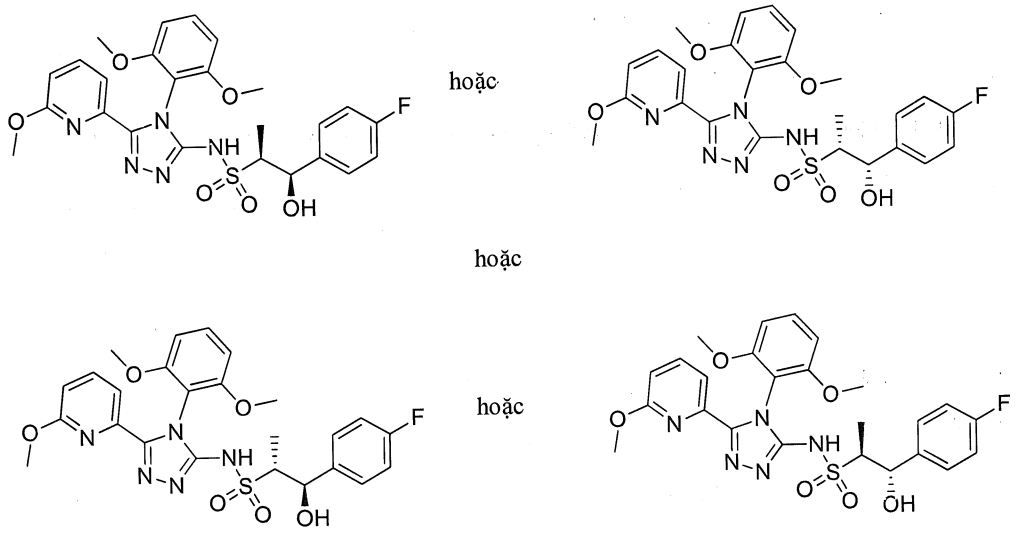


284.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 284.0. Hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân (Ví dụ 283.0) được tinh chế theo SFC tách không đối xứng theo ba bước và thu được bốn chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Bước 1. Tách hợp chất 284.0 (dung môi rửa giải thứ nhất từ cột OD-H trong sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng phân tích) và hợp chất 285.0 (dung môi rửa giải thứ hai từ cột OD-H trong sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng phân tích) từ hợp chất 286.0 (dung môi rửa giải thứ ba từ cột OD-H trong sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng phân tích) và 287.0 (dung môi rửa giải thứ tư từ cột OD-H trong sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng phân tích) bằng phương pháp điều chế: cột OD-H (2 x 25cm – 3 x 15cm), 15% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 65ml/phút, 220nm. Phun 0,75ml, 4mg/ml DCM/MeOH theo tỷ lệ 1:4. Bước 2. Tách hợp chất theo Ví dụ 286.0 từ hợp chất theo Ví dụ 287.0 theo phương pháp điều chế: cột IC (2 x 15cm), 20% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 65ml/phút, 220nm. Bước 3. Xử lý lại hợp chất theo Ví dụ 285.0 theo phương pháp điều chế: cột AD-H (2 x 15cm), 35% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 65ml/phút.

Hợp chất theo Ví dụ 284.0 là chất đồng phân đối ảnh thứ nhất rửa giải ra từ cột OD-H (Bước 1.) nêu trên. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=7,43, 0,39 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=6,54 Hz, 2 H) 7,14 (t, *J*=8,35 Hz, 2 H) 6,83 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H) 5,24 (br. s., 1 H) 4,90 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 3,65 - 3,68 (m, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,02 (qd, *J*=6,91, 1,56 Hz, 1 H) 1,02 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 285.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.

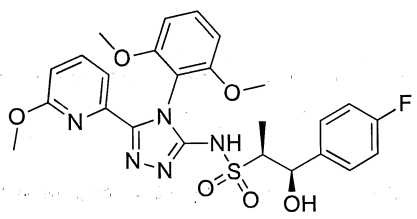


285.0

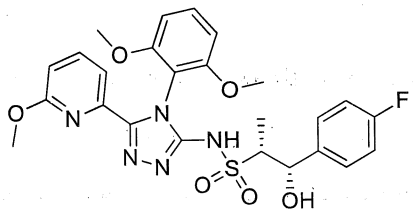
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 285.0. Hợp chất theo Ví dụ 285.0

là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo 284.0. Hợp chất theo Ví dụ 285.0 là chất đồng phân đối ảnh thứ hai rửa giải ra từ cột OD-H (Bước 1.), và sau đó được tinh chế lại bằng cột AD-H (Bước 3.) như nêu trong Ví dụ 284.0. LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

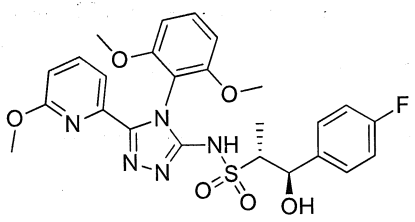
Ví dụ 286.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



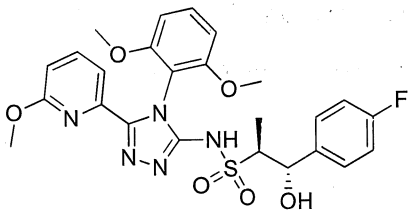
hoặc



hoặc



hoặc

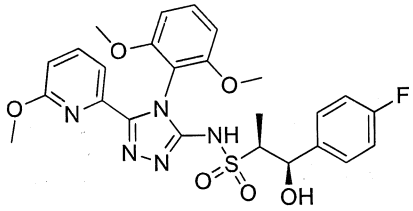


286.0

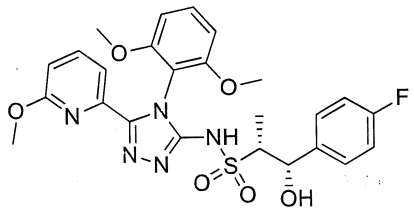
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 286.0. Hợp chất theo Ví dụ 286.0 là chất đồng phân đối ảnh thứ nhất rửa giải ra khỏi cột IC (Bước 2.) như nêu trong Ví dụ 284.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,59 (d, J=7,17 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J=8,61, 5,67 Hz, 2 H) 7,09 (t, J=8,22

Hz, 2 H) 6,80 - 6,85 (m, 2 H) 6,79 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 5,30 (br. s., 1 H) 4,88 (dd, *J*=6,06, 1,96 Hz, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 3,23 - 3,29 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 0,87 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

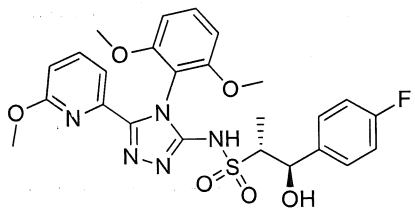
Ví dụ 287.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



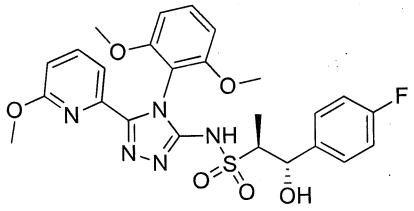
hoặc



hoặc



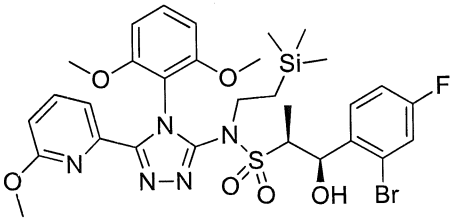
hoặc



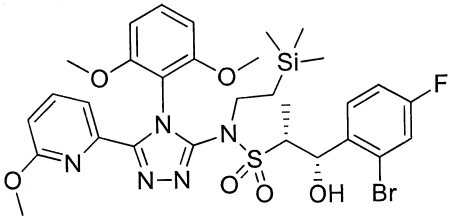
287.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 287.0. Hợp chất theo Ví dụ 287.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo 286.0. Hợp chất theo Ví dụ 287.0 là chất đồng phân đối ảnh thứ hai rửa giải ra khỏi cột IC (Bước 2.) nêu trên trong Ví dụ 284.0. LCMS-ESI (dương) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

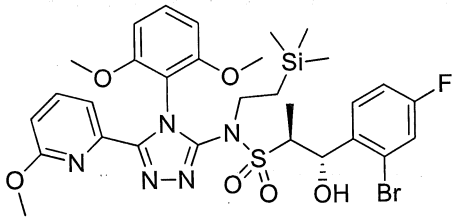
Ví dụ 288.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



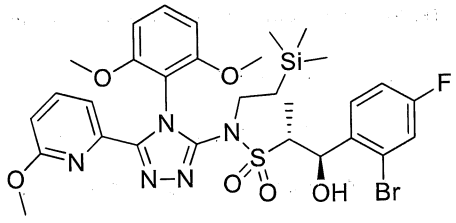
và



và



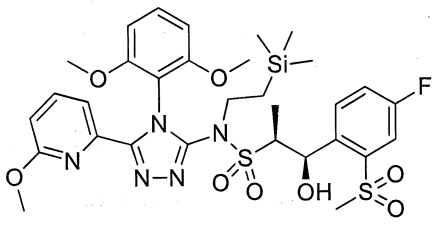
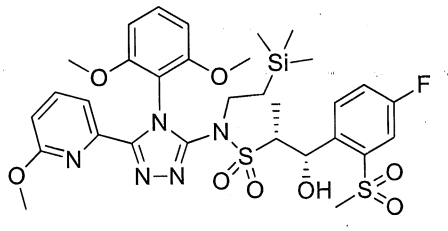
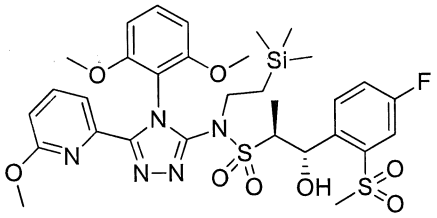
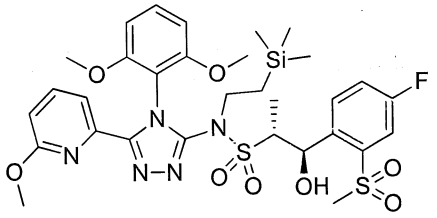
và



288.1

(1R,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 288.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 5.0 (1,01g, 1,94mmol) và 2-bromo-4-flobenzalđehyt (0,473g, 2,33mmol, do Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ C. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 288.1

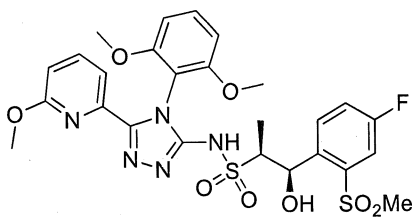
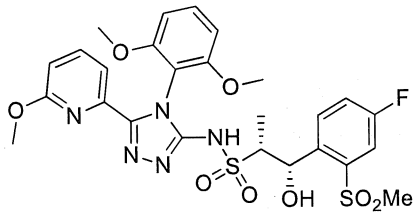
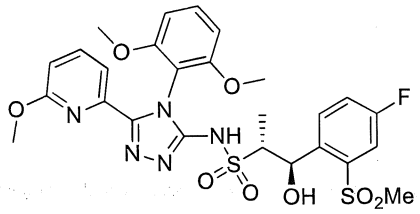
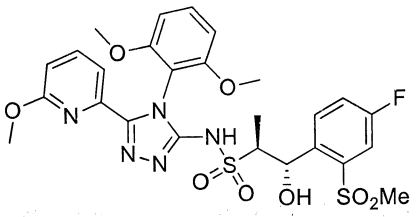
(1,29g, 1,79mmol, hiệu suất 92%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.


và

và

và


288.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)-propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 288.2. Hỗn hợp gồm natri metansulfinat (332mg, 2,77mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), iođua đồng(I) (52,7mg, 0,28mmol, do Strem Chemicals inc., Newburyport, MA Mỹ cung cấp trên thị trường) và N, N'-đimetyletylenđiamin (59,6µl, 0,55mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong DMSO (5,5ml) được sục N_2 trong thời gian 2 phút. 1-(2-bromo-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)-propan-2-sulfonamit 288.1 (400mg, 0,55mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, và nitơ được sục qua hỗn hợp này trong thời gian một phút nữa. Sau đó, hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (35ml) và chiết bằng EtOAc (35ml). Chiết phẩm hữu cơ được rửa

bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 x 30ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên cột silicagel 24g, građien rửa giải 0% đến 50% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 288.2 (233mg, 0,323mmol, hiệu suất 58%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 722,2 $(M+H)^+$.

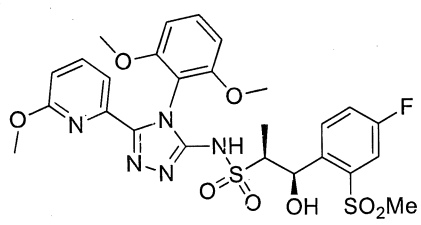

và

và

và


288.0

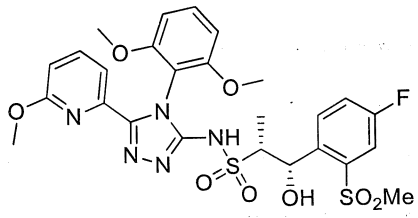
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 288.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất theo Ví dụ 288.2 (257mg, 0,36mmol) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 279.2. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 288.0 (160mg, 0,26mmol, hiệu suất 72%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 622,1 $(M+H)^+$. Hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang 288.0 được tinh chế theo SFC tách không đối xứng. Hai chất đồng phân không đối quang chính thu được nguyên chất, tuy nhiên hai chất đồng phân không đối quang phụ vô tình bị mất trong quá trình tách không đối xứng.

Ví dụ 289.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



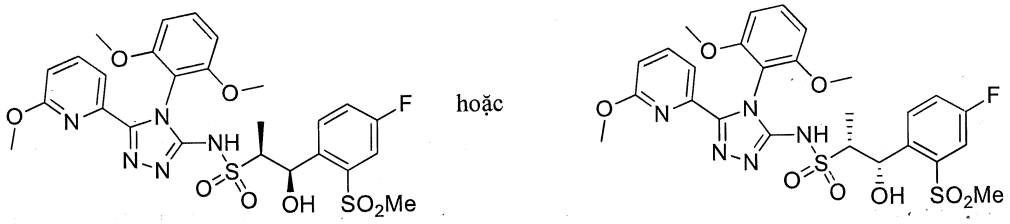
hoặc



289.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 289.0. Hợp chất nêu ở đề mục 289.0 là chất đồng phân chính thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: IC (10um, 21mm x 25cm, S/N=2271) với 45% tác nhân cải biến hữu cơ: 55% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: MeOH với 20mM amoniac. F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=186bar (18,6Mpa), 220nm. Thể tích phun 1,2ml, nồng độ = 1,8mg/ml hợp chất 288.0 trong MeOH/DCM (theo tỷ lệ 4:6). Hợp chất này được tinh chế tiếp dưới dạng dung môi rửa giải thứ hai bằng OZ-H (10um, 21mm x 25cm, S/N=1051) với 45% tác nhân cải biến hữu cơ: 55% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: MeOH với 20mM amoniac. F=60ml/phút, T = 40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=206bar (20,6Mpa), 220nm. Thể tích phun 1,2ml, c = 6,0mg/ml trong MeOH. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (br. s., 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J*=8,80, 2,74 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H) 7,41 (t, *J*=8,17 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=8,02 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 5,86 (br. s., 1 H) 5,25 (br. s., 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,37 - 3,42 (m, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 1,19 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

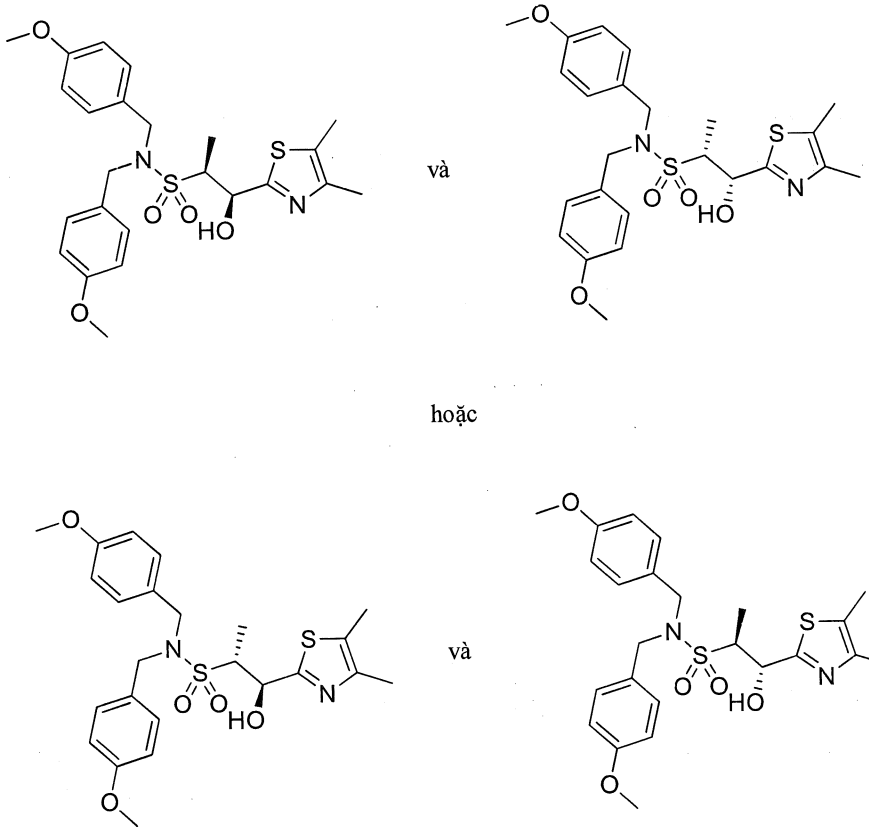
Ví dụ 290.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



290.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 290.0. Hợp chất theo Ví dụ 290.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 289.0. Hợp chất theo Ví dụ 290.0 là chất đồng phân chính thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: IC (10um, 21mm x 25cm, S/N=2271) với 45% tác nhân cải biến hữu cơ: 55% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: MeOH với 20mM amoniac. F=60ml/phút, T=40C, BPR=100bar (10Mpa), P=186bar (18,6Mpa), 220nm. Thể tích phun 1,2ml, c = 1,8mg/ml trong MeOH/DCM (theo tỷ lệ 4:6). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (br. s., 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J*=8,90, 2,84 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 5,87 (br. s., 1 H) 5,25 (br. s., 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,37 - 3,42 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 1,19 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 622,1 $(M+H)^+$.

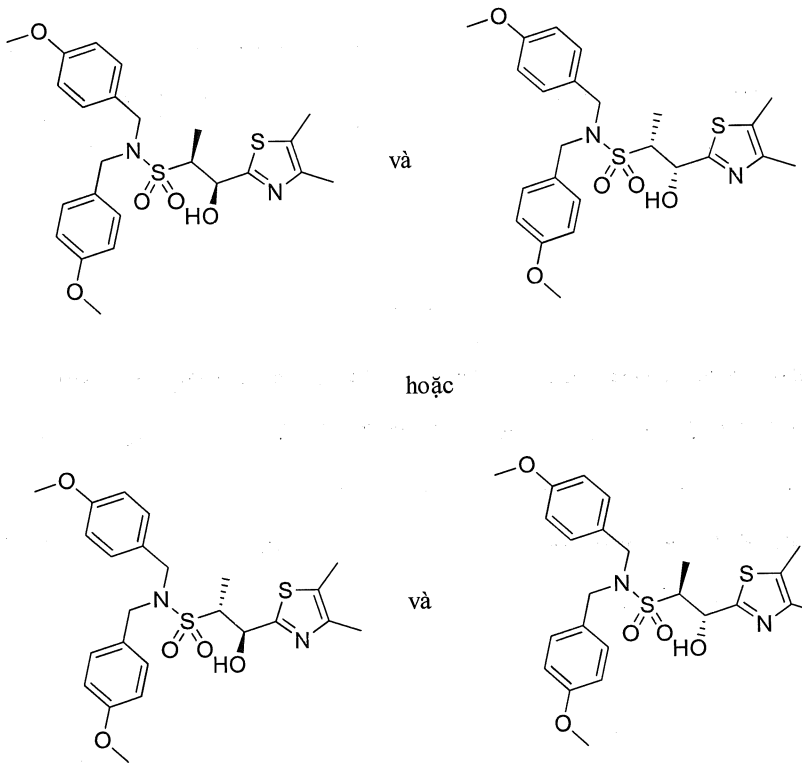
Ví dụ 291.0: Điều chế [(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit].



291.1

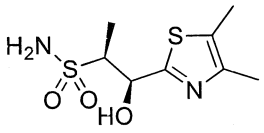
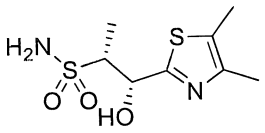
[(1S,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit], Ví dụ 291.1. *n*-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan (5,92ml, 14,79mmol)) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được phun nhỏ giọt vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (4,70g, 13,5mmol) (Ví dụ 12.0) trong THF (75ml) trong bình đáy tròn loại dung tích 500ml ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa 4,5-đimetylthiazol-2-carbalđehyt (1,90g, 13,5mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong THF (25ml) được bổ sung phun nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (150ml) và pha loãng bằng EtOAc (200ml) và nước (50ml). Hai lớp này phân tách. Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này

được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng cam nhạt. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel Redi-Sep đã đóng gói trước (220g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 291.1 (3,33g, 6,79mmol, hiệu suất 51%) ở dạng rắn màu trắng đục, LCMS-ESI (dương) m/z: 490,9 $(M+H)^+$.

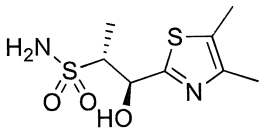
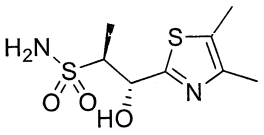


291.2

[(1S,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit], Ví dụ 291.2. Hợp chất theo Ví dụ 291.2 (chất đồng phân không đối quang của hợp chất 291.1) được rửa giải tiếp bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,61g, 3,28mmol, hiệu suất 24%) ở dạng rắn màu trắng đục, LCMS-ESI (dương) m/z: 490,9 $(M+H)^+$.

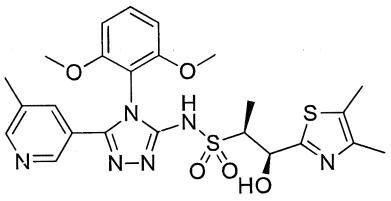
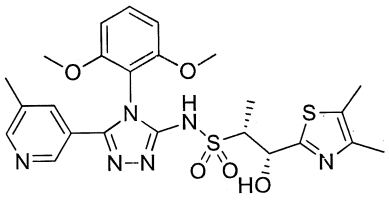

và


hoặc

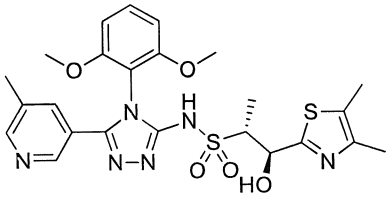
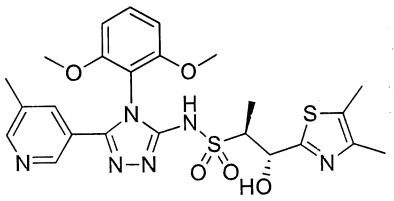

và


291.3

[(1S,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit], Ví dụ 291.3. Anisol khan (0,598ml, 5,50mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 291.1 (675mg, 1,38mmol) trong DCM (5ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt TFA (loại phân tích trình tự protein, 5,11ml, 68,8mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt độ 36°C. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 40% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong DCM, để tạo ra dầu màu vàng, mà được nghiền với đietyl ete (2ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 291.3 (318mg, 1,27mmol, hiệu suất 92%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 6,73 (s, 2 H) 6,35 (d, J=5,50 Hz, 1 H) 5,38 (d, J=3,30 Hz, 1 H) 3,51 (qd, J=6,70, 1,34 Hz, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 2,20 - 2,22 (m, 3 H) 1,13 (d, J=6,97 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 250,9 $(M+H)^+$.


và


hoặc

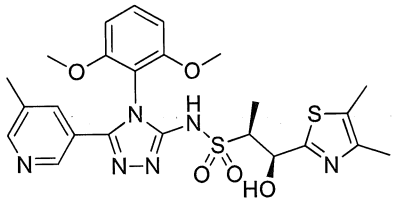

và


291.0

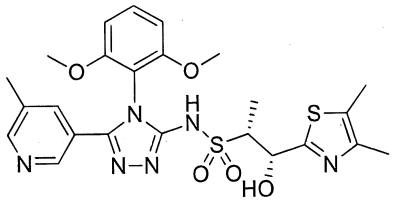
[(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 291.0. Huyền phù chứa 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (270mg, 0,72mmol) (Ví dụ 2.0), 1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (120mg, 0,48mmol) 291.3, xezi cacbonat (469,2mg, 1,44mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) và iođua đồng(I) (110mg, 0,58mmol, do Strem Chemicals inc., Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong ACN (2,40ml) được loại khí trong dòng N_2. Sau đó, trans-N, N'-đimetyl-1,2-xyclohexansđiamin (181µl, 1,15mmol) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ 80°C trong khối làm nóng đã được làm nóng sơ bộ trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch (nước) NH_4Cl bão hòa (10ml) và khuấy kỹ trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (5ml) và chiết bằng DCM (3 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và làm bay hơi trong chân không. Chất liệu thu được

bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong hexan để tạo ra sản phẩm giàu, mà được nghiền với đietyl ete (2ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 291.0 (73mg, 0,13mmol, hiệu suất 28%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,49 (br. s., 1H), 8,48 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,06 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

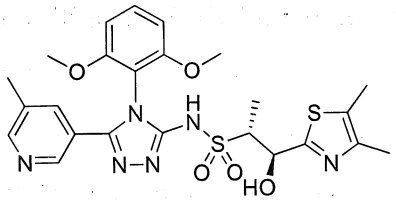
Ví dụ 292.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



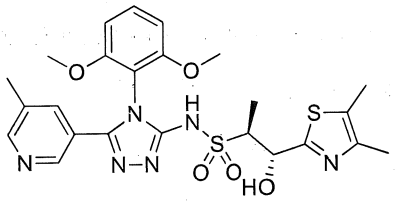
hoặc



hoặc



hoặc

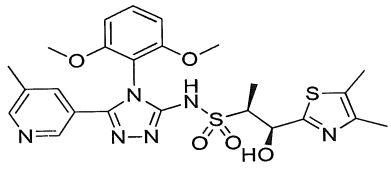


292.0

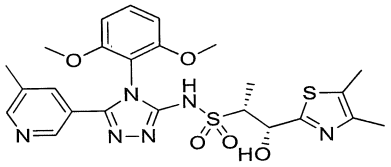
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-

yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 292.0. Bước tinh chế hợp chất 291.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 292.0 mà là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IA 250 x 21mm với 24,0ml/phút MeOH (nguyên chất) + 51,0g/phút CO_2, 32% đồng dung môi ở 75g/phút. Nhiệt độ = 35°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 260nm. Phun 0,35ml dung dịch mẫu (65mg hợp chất 291.0 trong 10,0ml MeOH); c= 6,5mg/ml và 2,28mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 4,5 phút, thời gian thực hiện 6,0 phút. ^{1}H NMR (MeOH) δ: 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,4, 6,1 Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (qd, *J*=7,0, 1,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,19 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

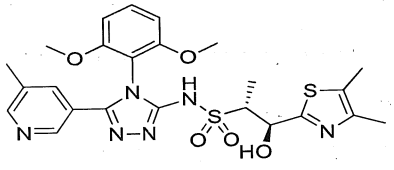
Ví dụ 293.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



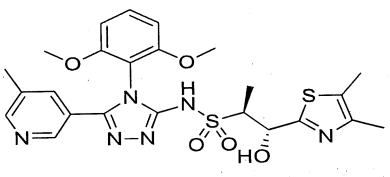
hoặc



hoặc



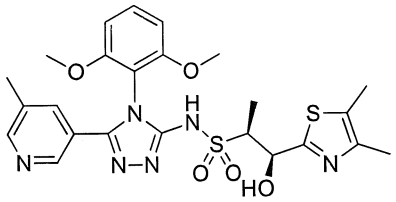
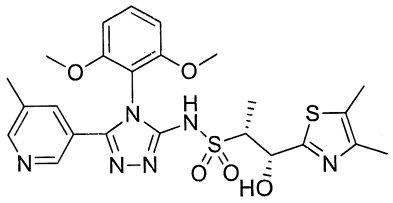
hoặc



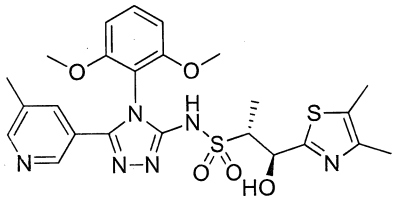
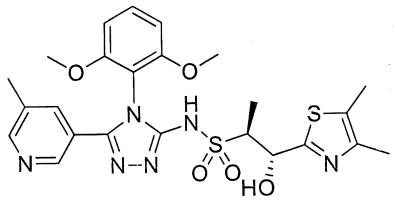
293.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 293.0. Hợp chất theo Ví dụ 293.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 292.0. Tinh chế tiếp hợp chất 291.0 tạo ra hợp chất 293.0 mà là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IA khi đưa hợp chất 291.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 292.0. ^{1}H NMR (MeOH) δ: 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,4, 5,9 Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (qd, *J*=7,1, 1,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,19 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 294.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.


và


hoặc

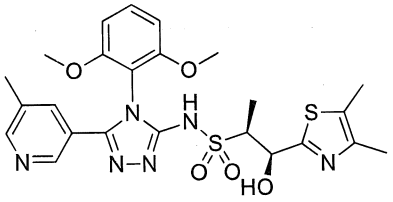

và


294.0

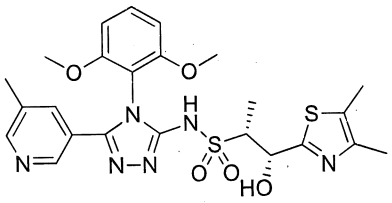
[(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 294.0. Hợp chất theo Ví dụ 294.0 là các chất đồng phân không đối quang của hợp chất 291.0. Hợp chất theo Ví dụ 294.0 được điều chế từ hợp chất 291.2, bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 291.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,54 (br. s., 1H), 8,50 (br. s., 1H), 8,22 (br. s., 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 2H), 4,91 (d, J=7,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,06 (d, J=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 295.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-

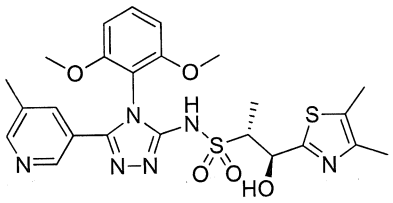
metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



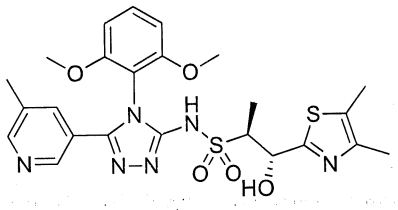
hoặc



hoặc



hoặc

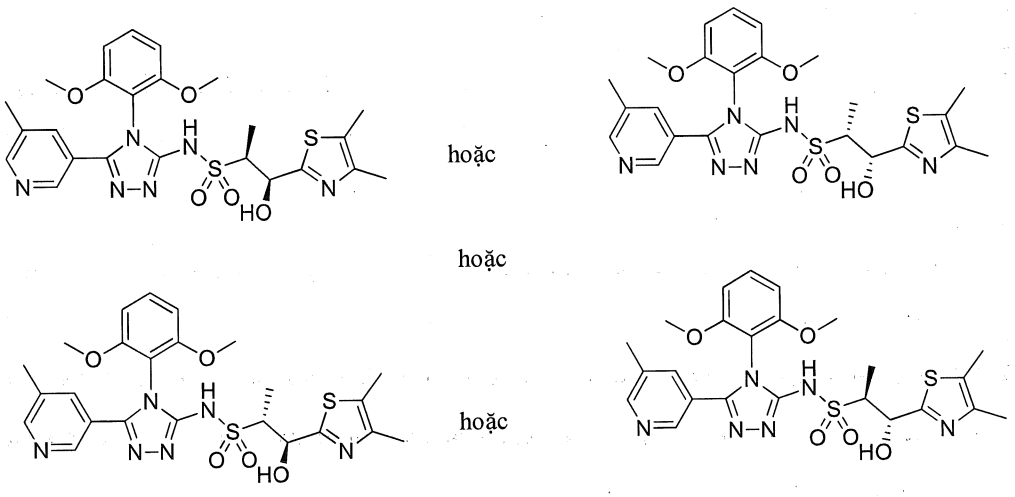


295.0

[(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit] hoặc [(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 295.0. Ví dụ 295.0 là chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo Ví dụ 296.0. Bước tinh chế hợp chất 294.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 295.0 mà là chất đồng phân thứ nhất được rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Giai đoạn 1: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột IA có kích thước 250 x 21mm với 24,0ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 46,0g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 70g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 263nm. Phun 0,6ml chứa 83mg mẫu hợp chất 294.0 đã được hòa tan trong 15ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 13:2; c= 5,53mg/ml và 3,32 mg mỗi lần phun. Nguyên liệu này được tinh chế sơ bộ trên Thar 200 SFC với các cột IA có kích thước 250 x 21 +150 x 21mm với 18,0ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 37,0g/phút CO_2, 32% đồng dung môi ở 55g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 99bar (9,9Mpa) đến

100bar (10Mpa), bước sóng = 263nm. Phun 0,3ml chứa 29mg mẫu đã được hòa tan trong 5ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1; c= 5,8mg/ml và 1,74mg mỗi lần phun. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,18 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J*=2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=8,1, 5,1 Hz, 2H), 4,92 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 296.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.

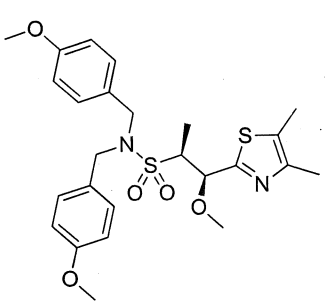


296.0

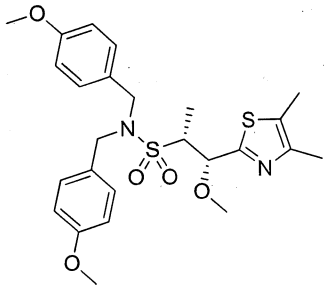
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 296.0.

Hợp chất theo Ví dụ 296.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 295.0. Tinh chế tiếp hợp chất theo Ví dụ 294.0 tạo ra hợp chất 296.0 mà là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IA khi đưa hợp chất 294.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 295.0. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,13 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,48 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,69 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 4,91 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

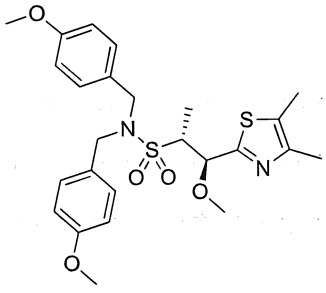
Ví dụ 297.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



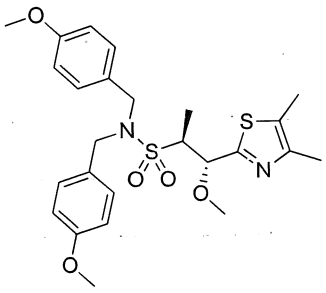
và



hoặc



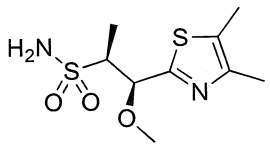
và



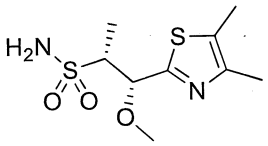
297.1

(1S,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxy-N,N-

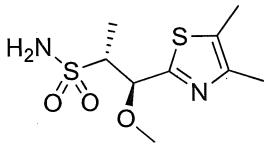
bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 297.1. 1-(4,5-đimetyl-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (335mg, 0,683mmol) 291.1 (đồng sôi với toluen trước khi dùng) được hòa tan trong THF (3ml), và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Kali bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF (0,82ml, 0,82mmol), do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào hỗn hợp. Tiếp đó, bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và dung dịch chứa iođometan (0,064ml, 1,02mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong THF (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch (nước) NH_4Cl bão hòa (15ml) và pha loãng bằng EtOAc (15ml). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 15ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất giàu nêu ở đề mục 297.1 (335mg, 0,66mmol, hiệu suất 97%) ở dạng gôm không màu, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 505,0 $(M+H)^+$.



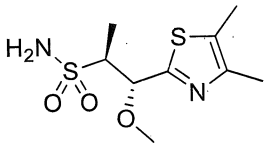
và



hoặc



và

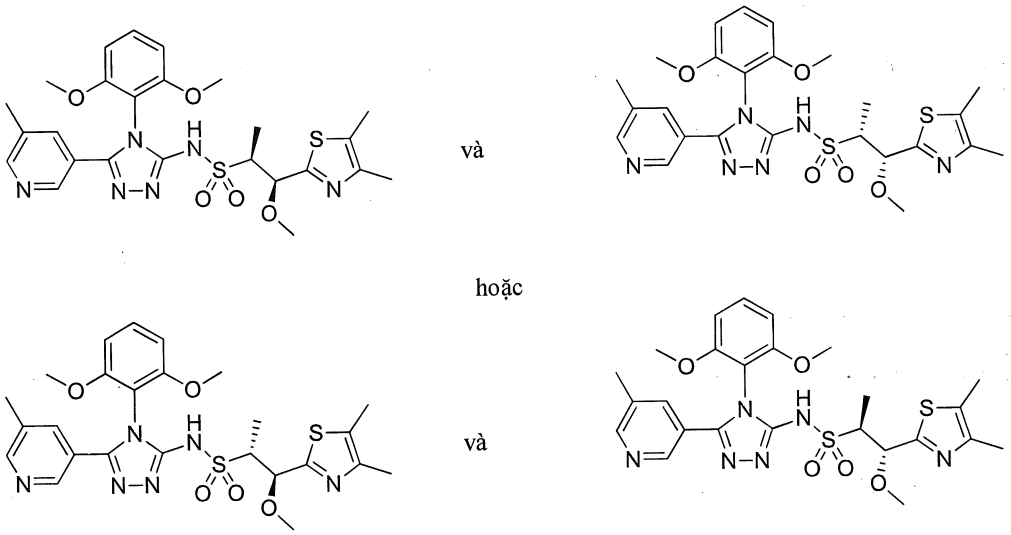


297.2

(1R,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-

yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 297.2. Anisol khan (0,250ml, 2,30mmol)) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit 297.1 (330mg, 0,58mmol) trong DCM (3ml) , tiếp theo là bổ sung TFA (loại phân tích trình tự protein (2,14ml, 28,8mmol)) (do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) nhỏ giọt. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp thu được được cô trong chân không ở nhiệt độ 36°C. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% B/A (B = EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1, A = DCM), để tạo ra dầu màu vàng, mà được nghiền với đietyl ete(2ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 297.2 (135mg, 0,51mmol, hiệu suất 89%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

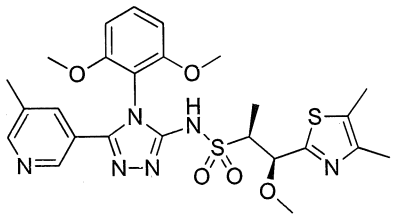
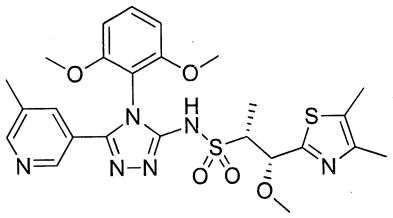
Ví dụ 297.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



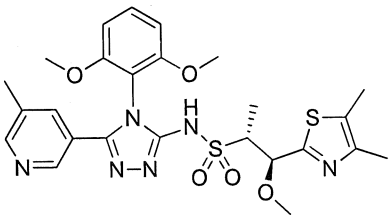
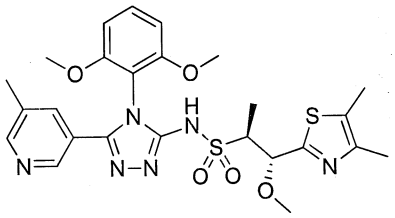
297.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 297.0. Hợp chất nêu ở đề mục 297.0 được điều chế từ hợp chất 297.2 (76mg, 0,29mmol), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ B. Việc điều chế này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 297.0 (134mg, 0,20mmol, hiệu suất 69%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,49 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J*=2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=8,6, 2,7 Hz, 2H), 5,01 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,08 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 298.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.


hoặc


hoặc

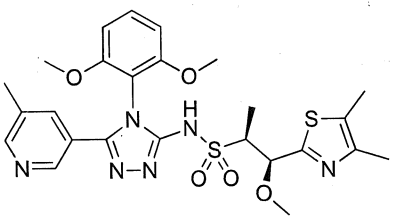

hoặc


298.0

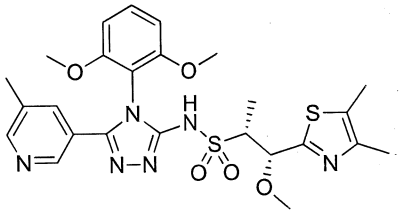
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 298.0. Tinh chế hợp chất 297.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 298.0 ở dạng chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: AS-H (2 x 15cm) 25% IPA (0,1% NH_4OH)/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. Thể tích phun: 0,75ml, 12mg/ml, dung dịch MeOH:DCM (theo tỷ lệ 2:1) chứa hợp chất 297.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ . ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,23 (br. s., 1H), 8,42 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,61 (td, *J*=2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65-6,69 (m, 2H), 5,07 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (qd, *J*=7,0, 2,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (d, *J*=0,5 Hz, 3H), 2,27 (d, *J*=0,6 Hz, 3H), 1,23 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 299.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

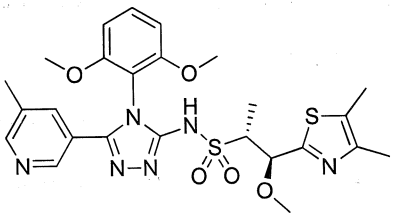
(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



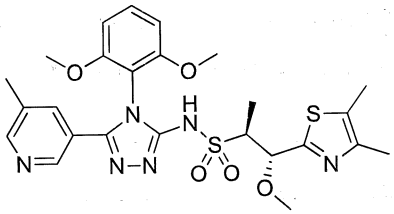
hoặc



hoặc



hoặc

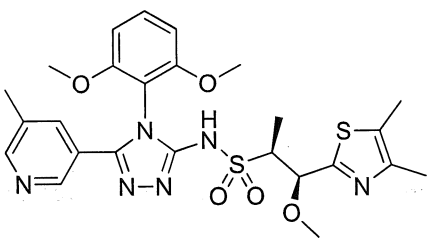


299.0

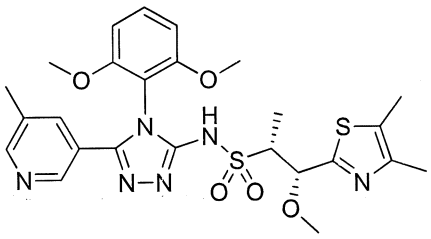
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 299.0. Hợp chất theo Ví dụ 299.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 298.0. Việc tinh chế tiếp hợp chất theo 297.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 299.0, ở dạng chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi cho hợp chất 297.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 298.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,22 (br. s., 1H), 8,42 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J*=2,2, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65-6,69 (m, 2H), 5,06 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s,

3H), 3,46 (qd, *J*=7,0, 2,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (d, *J*=0,5 Hz, 3H), 2,26 (d, *J*=0,6 Hz, 3H), 1,23 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

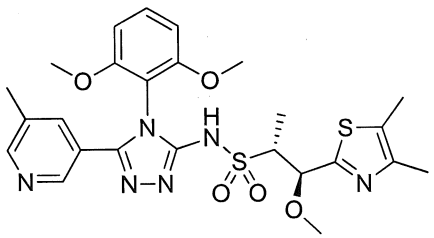
Ví dụ 300.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



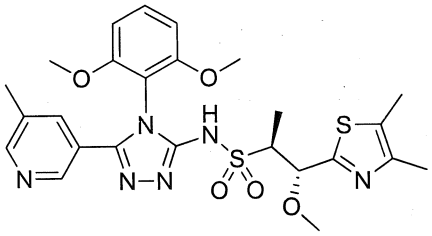
và



hoặc



và

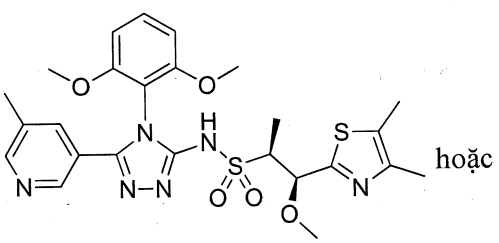


300.0

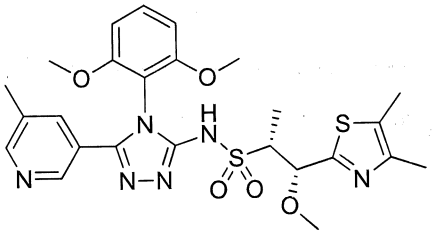
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 300.0. Hợp chất theo Ví dụ 300.0 được điều chế bắt đầu từ hợp chất 291.2, bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 297.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,35 (br. s., 1H), 8,48 (d,

J=1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=8,6, 2,1 Hz, 2H), 4,53 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,24 (dd, *J*=7,9, 7,3 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

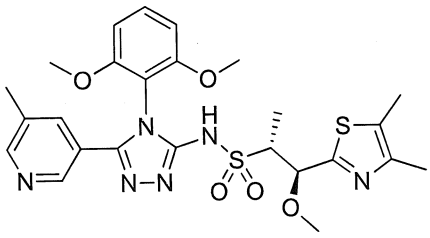
Ví dụ 301.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



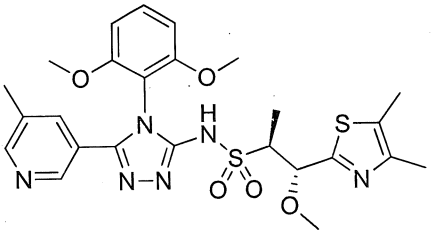
hoặc



hoặc



hoặc

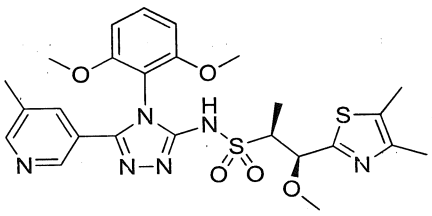


301.0

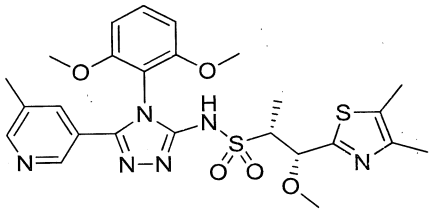
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-

triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 301.0. Việc tinh chế hợp chất theo Ví dụ 300.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, Ví dụ 301.0, ở dạng chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC_4 có kích thước 250 x 30mm với 37,60ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 42,40g/phút CO_2, 47% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 28°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 264nm. Phun 0,5ml chứa 117mg mẫu (hợp chất 300.0 đã được hòa tan trong 10ml MeOH và 5ml DCM (theo tỷ lệ 2:1); c= 7,8mg/ml và 3,9mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 9,0 phút, thời gian thực hiện 15,5 phút. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,41 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=8,6, 4,3 Hz, 2H), 4,67 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

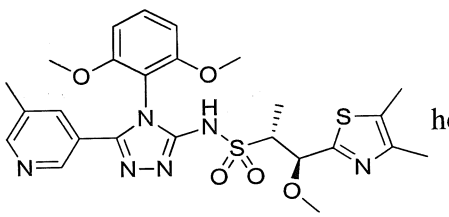
Ví dụ 303.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



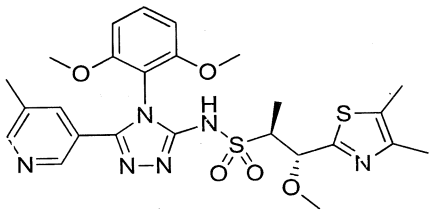
hoặc



hoặc



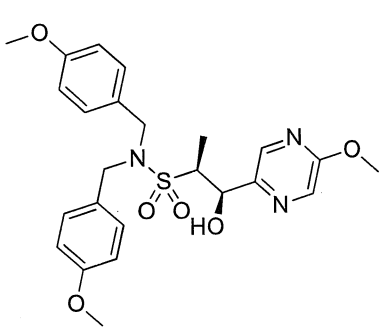
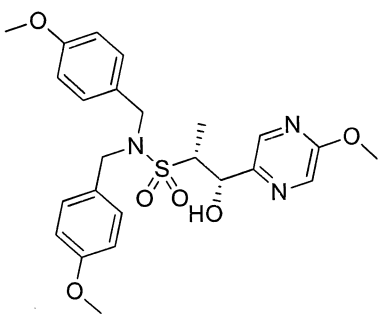
hoặc



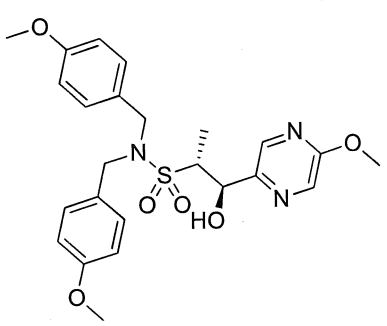
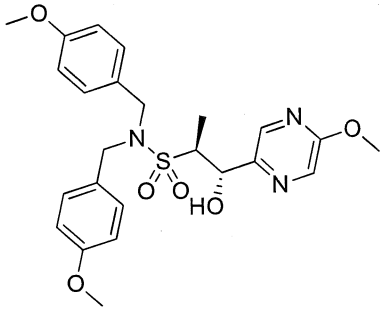
303.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 303.0. Bước tinh chế tiếp hợp chất theo Ví dụ 300.0 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 303.0 mà là chất đồng phân thứ hai rửa giải khỏi cột CC_4 khi đưa hợp chất 300.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 301.0. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,68 (br. s., 1H), 8,42 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 4,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 559,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 304.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


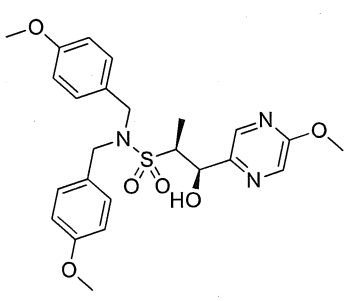
hoặc


và


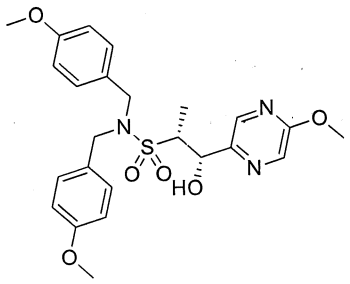
304.1

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 304.1. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan (3,15ml, 7,87mmol), do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (2,50g, 7,15mmol) (Ví dụ 12.0) trong THF (30ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 20 phút. Dung dịch chứa 5-metoxypyrazin-2-carbalđehyt (0,988g, 7,15mmol, do Frontier Scientific Inc., Logan, UT, Mỹ cung cấp trên thị trường) trong THF (6,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi bể làm lạnh được loại bỏ trong thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (75ml), và pha loãng bằng EtOAc (100ml) và nước (25ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc (25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra

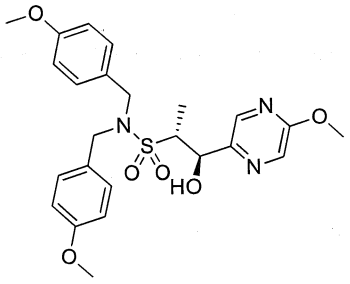
nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng cam nhạt. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel Redi-Sep đã đóng gói trước (220g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 304.1 (1,46g, 2,99mmol, hiệu suất 42%) ở dạng rắn màu vàng nhạt, LCMS-ESI (dương) m/z: 488,3 $(M+H)^+$.



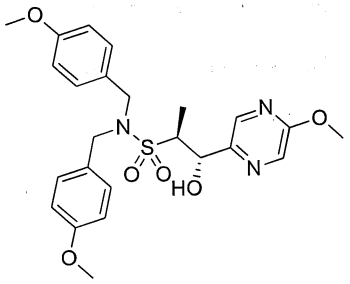
và



hoặc

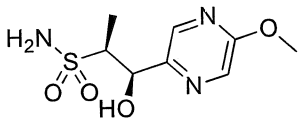
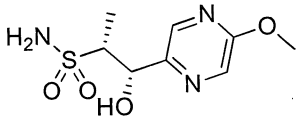


và

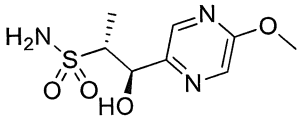
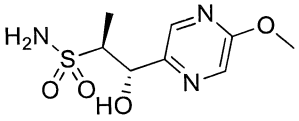


304.2

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 304.2. Rửa giải tiếp bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 304.2, (0,663g, 1,36mmol, hiệu suất 19%) ở dạng gôm màu cam, LCMS-ESI (dương) m/z: 488,3 $(M+H)^+$.

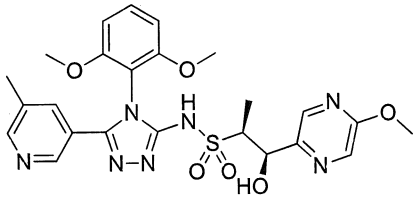
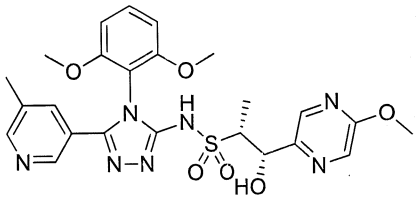

và


hoặc

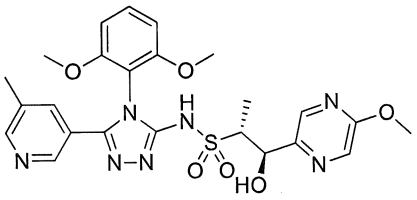
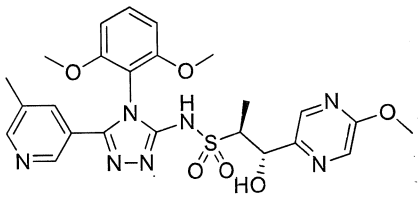

và


304.3

(1R,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 304.3. Anisol khan (0,498ml, 4,58mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 304.1 (558mg, 1,144mmol) trong DCM (4ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt TFA (loại phân tích trình tự protein, 4,25ml, 57,2mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 39 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt độ 30°C. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (24g), rửa giải bằng gradien 0% đến 40% (EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1)) trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 304.3 (123mg, 0,50mmol, hiệu suất 44%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 248,1 $(M+H)^+$.


và


hoặc

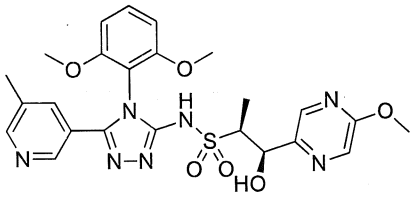

và


304.0

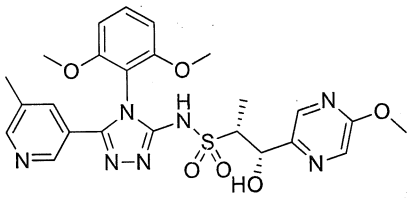
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 304.0. Hợp chất nêu ở đề mục 304.0 được điều chế từ 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin 2.0 (273mg, 0,73mmol) và hợp chất 304.3 (120mg, 0,49mmol) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ B. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 304.0 (115mg, 0,18mmol, hiệu suất 36%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,55 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,24 (t, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 5,42 (t, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (qd, *J*=7,0, 1,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 305.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-

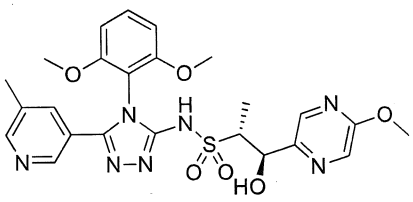
metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



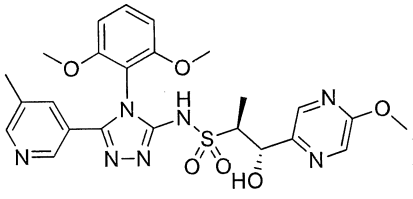
hoặc



hoặc



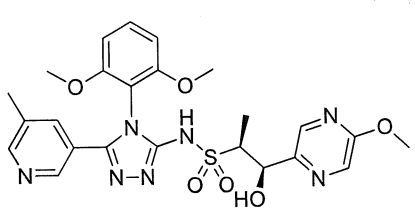
hoặc



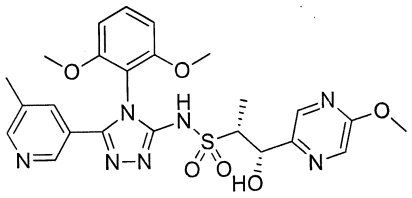
305.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 305.0. Tinh chế hợp chất 304.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 305.0 mà là chất đồng phân thứ nhất được rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IA có kích thước 150 x 30mm với 28,0ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 52,0g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 277nm. Phun 0,7ml dung dịch mẫu (108mg hợp chất 304.0 đã được hòa tan trong 13ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 8:5; c= 8,31mg/ml và 5,81mg mỗi lần phun). Thời gian của chu trình 5,8 phút, thời gian thực hiện 10 phút. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (qd, *J*=7,0, 1,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

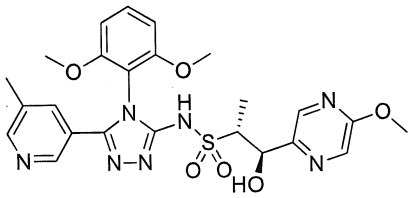
Ví dụ 306.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



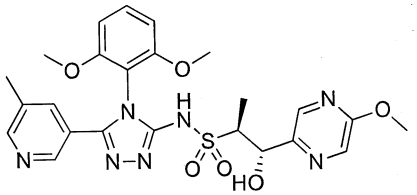
hoặc



hoặc



hoặc

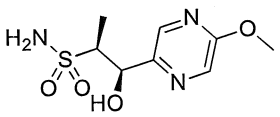
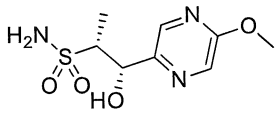


306.0

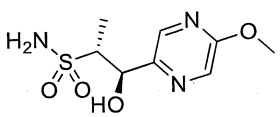
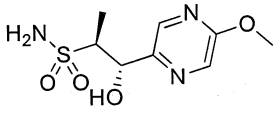
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl) propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 306.0. Việc tinh chế tiếp hợp chất theo Ví dụ 304.0 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 306.0 mà là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IA khi đưa hợp chất theo Ví dụ 304.0 đến các điều kiện SFC đã bộc lộ trong Ví dụ 305.0. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,24 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,61 (td, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H),

3,73 (s, 3H), 3,60 (qd, *J*=7,0, 1,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,11 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 307.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


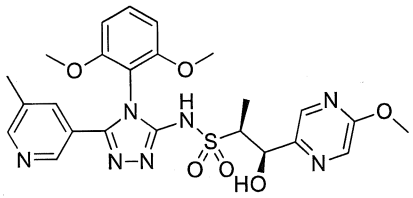
hoặc


và


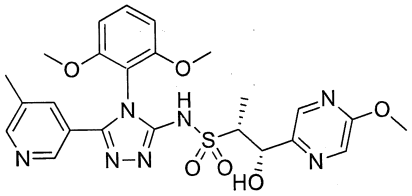
307.1

(1R,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 307.1. Anisol khan (0,317ml, 2,92mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit 304.2 (356mg, 0,73mmol) trong DCM (2,5ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt TFA (loại phân tích trình tự protein (2,71ml, 36,5mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 39 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt độ 30°C. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 40% B/A (B = EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1, A = DCM), để tạo ra dầu màu vàng, mà được nghiền với đietyl ete (2ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

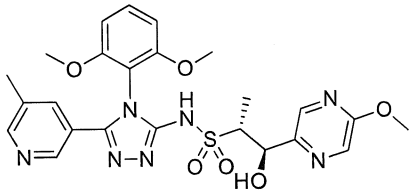
307.1 (108mg, 0,437mmol, hiệu suất 60%) ở dạng gôm màu cam. LCMS-ESI (dương) m/z: 248,1 $(M+H)^+$.



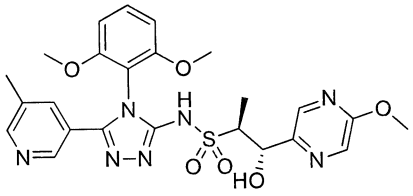
và



hoặc



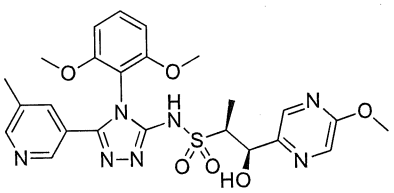
và



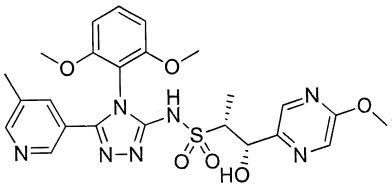
307.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 307.0. Hợp chất nêu ở đề mục này 307.0 được điều chế từ 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (239mg, 0,637mmol) (Ví dụ 2.0) và 1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit 307.1 (105mg, 0,43mmol) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ B. Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 307.0 (64mg, 0,098mmol, hiệu suất 23%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,70 đến 6,75 (m, 2H), 4,87 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (quin, *J*=7,1 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,06 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

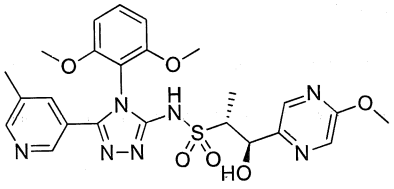
Ví dụ 308.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



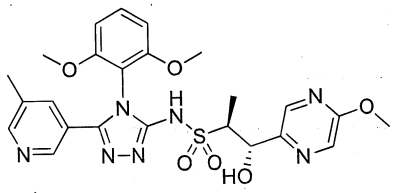
hoặc



hoặc



hoặc

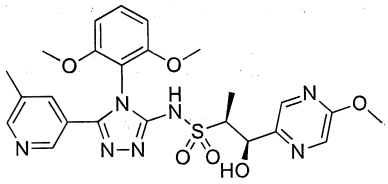


308.0

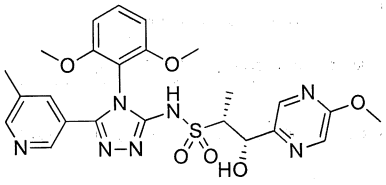
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 308.0. Việc tinh chế hợp chất 307.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 308.0 mà là chất đồng phân thứ nhất được rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IC có kích thước 250 x 21mm với 29,0ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 52,0g/phút CO_2, 48% đồng dung môi ở 60g/phút. Nhiệt độ = 28°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 277nm. Phun 0,3ml dung dịch mẫu (57mg mẫu hợp chất 307.0 đã được hòa

tan trong 3ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1; c= 19.0mg/ml và 5,7mg mỗi lần phun). Thời gian của chu trình 6,4 phút, thời gian thực hiện 17 phút. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,44 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=8,6, 5,5 Hz, 2H), 4,85 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

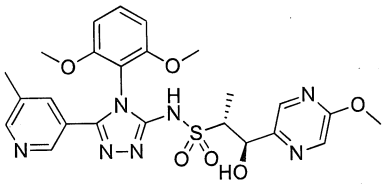
Ví dụ 309.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



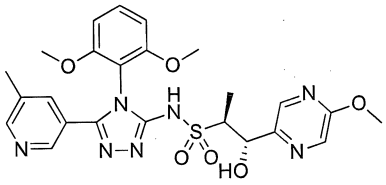
hoặc



hoặc



hoặc

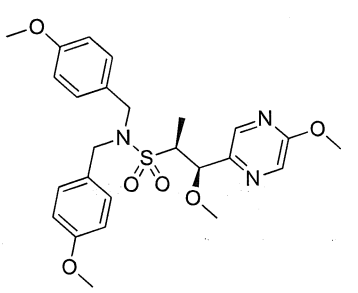


309.0

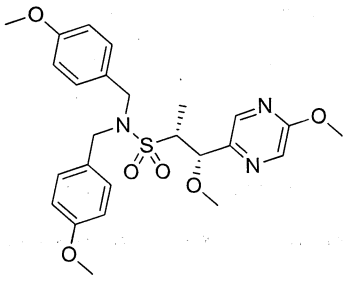
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-

triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 309.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo 308.0. Việc tinh chế tiếp hợp chất 307.0 tạo ra hợp chất 309.0 ở dạng chất đồng phân thứ hai được rửa giải ra khỏi cột IC khi đưa hợp chất 307.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 308.0. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,66-6,71 (m, 2H), 4,85 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,3 $(M+H)^+$.

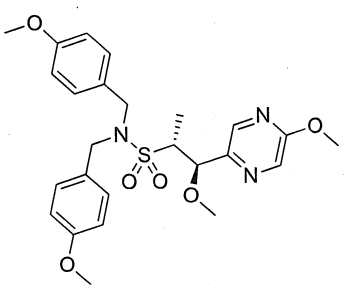
Ví dụ 310.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



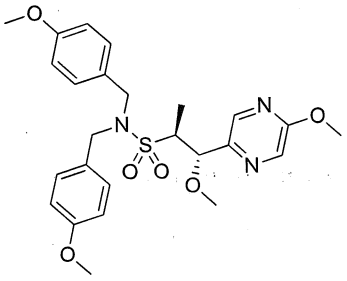
và



hoặc



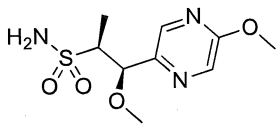
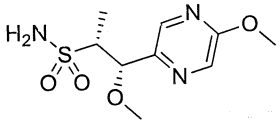
và



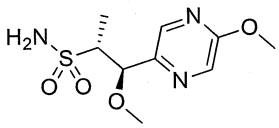
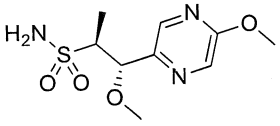
310.1

(1R,2S)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)-

propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxy-pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 310.1. (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S-,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (760mg, 1,56mmol) theo Ví dụ 304.1 (đã đồng sôi với toluen trước khi dùng) được hòa tan trong THF (6ml) và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Kali bis(trimetylsilyl)-amit (1M trong THF, 1,87ml, 1,87mmol), do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C. Tiếp đó, dung dịch chứa iođometan (0,145ml, 2,34mmol) trong THF (1,00ml, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch (nước) NH_4Cl bão hòa (25ml) và pha loãng bằng EtOAc (25ml). Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 x 25ml) và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (40g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 310.1 (740mg, 1,48mmol, hiệu suất 95%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^1H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8,20 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 8,15 (dd, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,15 - 7,18 (m, 4 H) 6,81 - 6,85 (m, 4 H) 4,97 (dd, *J*=2,63, 0,55 Hz, 1 H) 4,36 (d, *J*=15,16 Hz, 2 H) 4,24 - 4,27 (m, 1 H) 4,19 (d, *J*=15,16 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,78 (s, 6 H) 3,43 (s, 3 H) 1,22 (d, *J*=7,21 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 502,3 $(M+H)^+$.

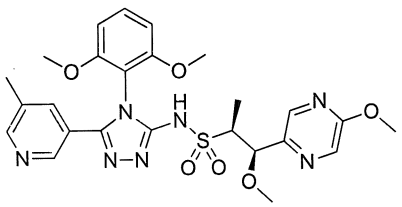
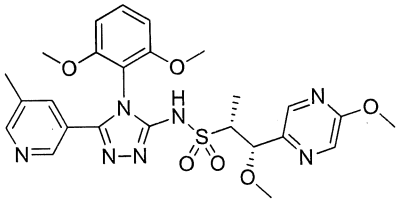

và


hoặc

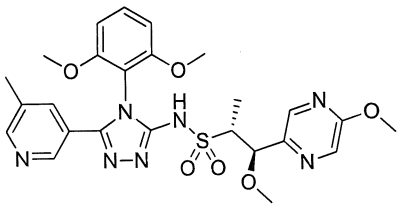
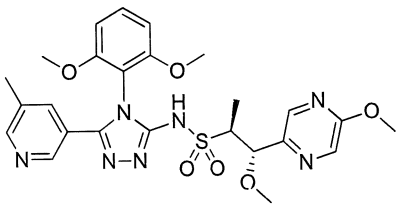

và


310.2

(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 310.2. Anisol khan (0,639ml, 5,88mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 310.1 (737mg, 1,47mmol) trong DCM (5ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt TFA (reagentplus, 5,46ml, 73,5mmol, do Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không ở nhiệt độ 30°C. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (24g), rửa giải bằng građien 0% đến 40% B/A (B = EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1, A = DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 310.2 (236mg, 0,90mmol, hiệu suất 62%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 262,1 $(M+H)^+$.


và


hoặc

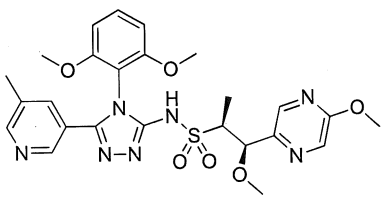

và


310.0

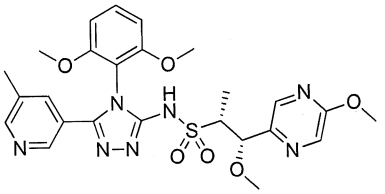
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 310.0. Hợp chất nêu ở đề mục 310.0 được điều chế từ 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin 2.0 (226mg, 0,603mmol) và hợp chất 310.2 (105mg, 0,40mmol) bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ B. Việc điều chế này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 310.0 (159mg, 0,24mmol, hiệu suất 59%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,53 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 7,49 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 4,94 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (qd, *J*=7,1, 2,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,20 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 311.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đ-

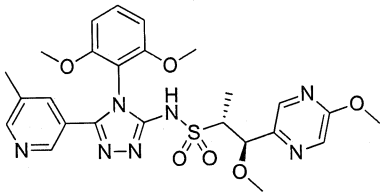
imetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



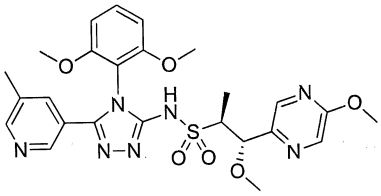
hoặc



hoặc



hoặc

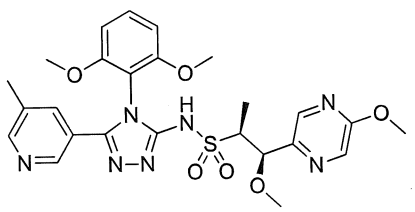


311.0

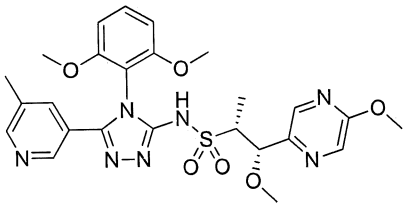
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 311.0. Tinh chế hợp chất 310.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột CC4 có kích thước 30 x 250mm với 50ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 50g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 278nm. Phun 3,0ml dung dịch mẫu (115mg hợp chất 310.0 đã được hòa tan trong 20ml iPrOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; c= 5,75mg/ml và 17,3mg mỗi lần phun). Thời gian của chu trình 11 phút, thời gian thực hiện 13 phút. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,09 (br. s., 1H), 8,42 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,46 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 4,94 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H),

3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (qd, *J*=7,1, 2,9 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

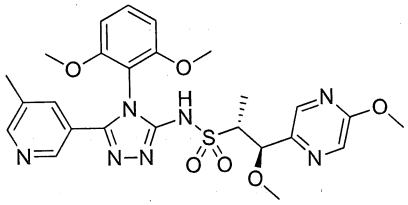
Ví dụ 312.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



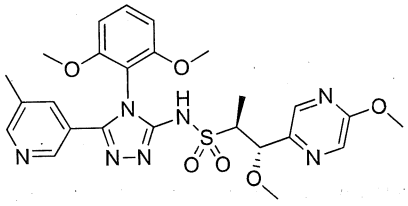
hoặc



hoặc



hoặc

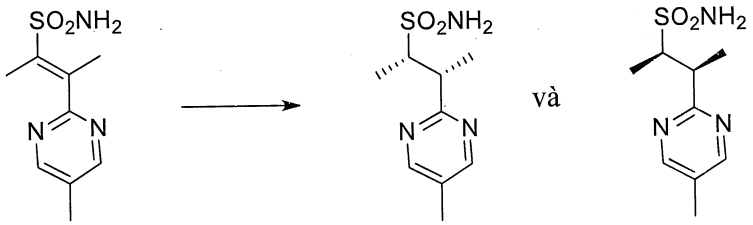


312.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 312.0. Hợp chất theo Ví dụ 312.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 311.0. Việc tinh chế tiếp hợp chất 310.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này mà là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột CC4 khi đưa hợp chất 310.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ ở 311.0. ^1H

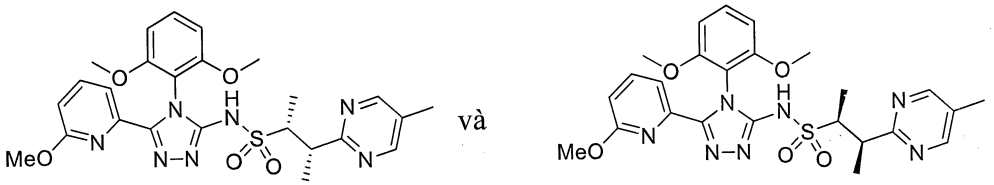
NMR (CD_2Cl_2) δ: 11,13 (br. s., 1H), 8,42 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 7,60 (td, *J*=2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 4,94 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (qd, *J*=7,1, 2,9 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 313.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



313.1

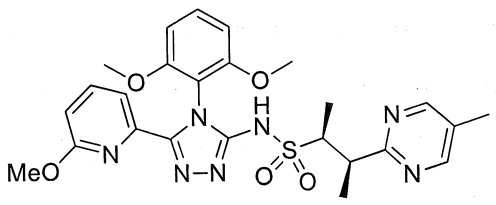
(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 313.1. (E)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit (Ví dụ 10.05, 2,5g, 11,00mmol), kẽm triflometansulfonat (do Sigma-Aldrich cung cấp, 0,800g, 2,20mmol), và (R)-(-)-4, 12-bis(điphenylphosphino)[2,2]paraxyclophan(1,5-xyclooctađien)rođi (do Strem Chemicals Inc. cung cấp, 0,481g, 0,55mmol) trong EtOH được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml. Hỗn hợp này được khuấy trong H_2 ở áp suất 1atm trong thời gian 16 giờ. Sau đó, chất rắn này được lọc. Chất rắn được rửa bằng 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hỗn hợp gồm (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (1,39g, 6,06mmol, hiệu suất 55%).



313.2

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-

butansulfonamit, Ví dụ 313.2 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen 1.0 (439mg, 2,25mmol), xezi cacbonat (do Sigma-Aldrich cung cấp, 195µl, 2,44mmol) và (2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 313.2 (430mg, 1,875mmol) trong DMF được bổ sung vào bình loại dung tích 50ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. (2R,3S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (348mg, 0,82mmol), AcOH (do Sigma-Aldrich cung cấp, 189µl, 3,28mmol), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich cung cấp, 164mg, 0,98mmol), 4ml DMF, và bạc nitrat (do Sigma-Aldrich cung cấp, 251mg, 1,48mmol) được bổ sung vào bình loại dung tích 250ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được lọc để loại bỏ Ag_2S. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Tiếp theo, 1,4-đioxan và TFA (do Sigma-Aldrich cung cấp, 304µl, 4,10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó nó được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 16 giờ. Phản ứng được dừng và dung dịch được giảm đến một chút thể tích dung môi. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo bằng cách sử dụng cột Phenomenex Luna, 5 micron, C8(2), 100Å, 150 x 21,2mm, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, gradien 0% đến 70% trong 25 phút để tạo ra (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit 313.2 (126mg, 0,23mmol, hiệu suất 28,5%) ở dạng rắn màu trắng.

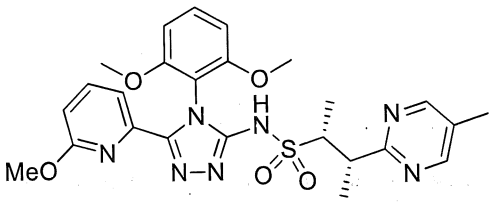


313.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 313.0. Hỗn hợp thu được như nêu trong Ví dụ 313.2 được tinh chế một cách trực tiếp trên cột AS-H x AS-H có kích

thước 250mm x 20mm với 15% MeOH/áp suất CO_2 100 bar trên Thar 80 SFC. Phân đoạn được rửa giải ra đầu tiên (52,23mg, 99% dư đồng phân đối ảnh) là (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, 313.0 ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,39 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,90 (dd, *J*=6,85, 5,67 Hz, 1 H) 6,60 (t, *J*=7,61 Hz, 2 H) 6,71 (dd, *J*=7,24, 1,96 Hz, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 8,53 (s, 2H), MS ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

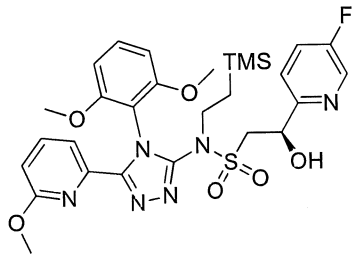
Ví dụ 314.0: Điều chế (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



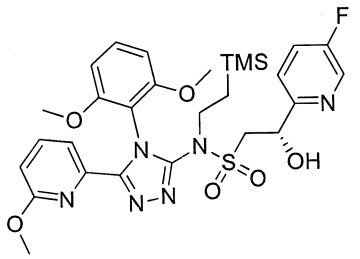
314.0

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 314.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là phân đoạn rửa giải ra thứ hai bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 313.0 để phân phối (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit 314.0 (19,96mg, 96,1% dư chất đồng phân đối ảnh). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,39 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,90 (dd, *J*=6,85, 5,67 Hz, 1 H) 6,60 (t, *J*=7,61 Hz, 2 H) 6,71 (dd, *J*=7,24, 1,96 Hz, 1 H) 7,30 (m, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 8,53 (s, 2 H), MS ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 315.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

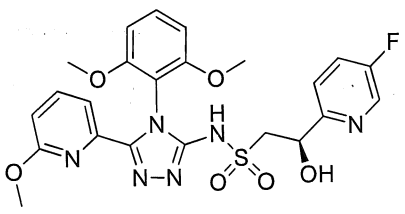


và

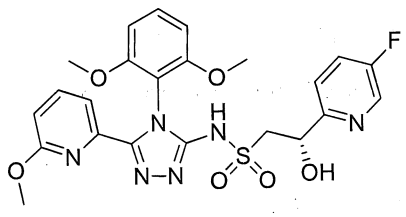


315.1

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 315.1. Bình được nạp N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)metansulfonamit (hợp chất 4.0, 396mg, 0,78mmol) và được cho đồng sôi với toluen. THF (3,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá khô-axeton. Dung dịch chứa n-butyllithi (2,5M, 0,313ml, 0,78mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, dung dịch THF (1,5ml) chứa 5-flopicolinalđehyt (118mg, 0,94mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong bể nước đá khô-axeton trong thời gian 45 phút nữa và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô, cô trong chân không và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 40% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 315.1 (351mg, 71%). LCMS-ESI (dương) m/z: 631,0 $(M+H)^+$.



và

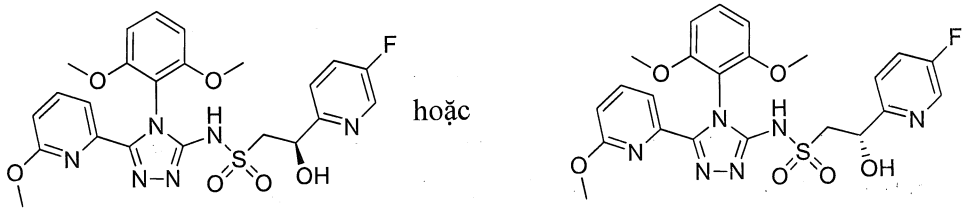


315.0

2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetan-

sulfonamit, Ví dụ 315.0. Bình được nạp (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)-etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,-4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (hợp chất 315.1, 199mg, 0,32mmol) và được cho đồng sôi với toluen. Tris(đimetyl amino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt (261mg, 0,95mmol) được bổ sung vào bình này, tiếp theo bổ sung DMF (2,5ml). Bình phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 70°C trong thời gian 1 giờ trong khí quyển nitơ. Sản phẩm thu được ban đầu được tinh chế một cách trực tiếp trên cột sắc ký lỏng cao áp pha đảo, bằng cách sử dụng cột Agilent SB C8, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, 20% đến 80% građien rửa giải trong thời gian 25 phút. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục 315.0 (138mg, hiệu suất 68%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 3 H) 7,44 (t, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,78 (td, *J*=8,36, 1,27 Hz, 3 H) 5,21 (dd, *J*=8,61, 3,33 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,65 (dd, *J*=14,28, 3,33 Hz, 1 H) 3,33 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 316.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

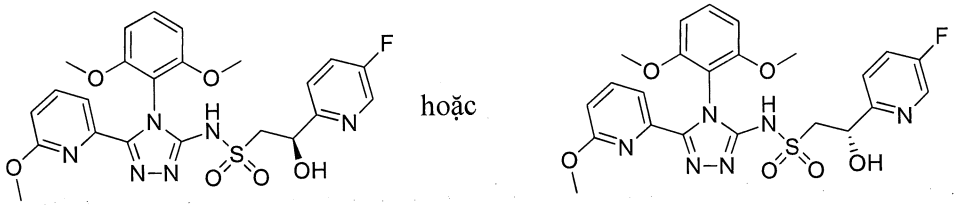


316.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxye-tansulfonamit, Ví dụ 316.0. Chất triệt quang 315.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh. Điều kiện tách không đối xứng (Lotus Inc.): OZ-H (2 x 25cm), 25% IPA/CO_2, 100bar (10Mpa), 70ml/phút, 220nm, thể tích

phun: 1ml, 6mg/ml MeOH tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 316.0 ở dạng pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=7,80 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,41 (t, *J*=8,33 Hz, 1 H) 6,73 - 6,81 (m, 3 H) 5,18 (dd, *J*=9,00, 3,13 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,63 (dd, *J*=14,28, 3,13 Hz, 1 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 317.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



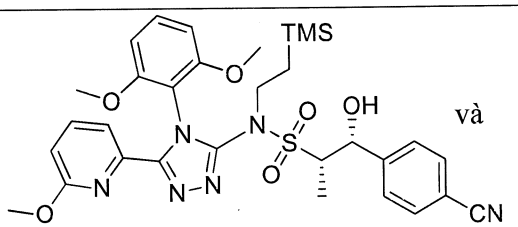
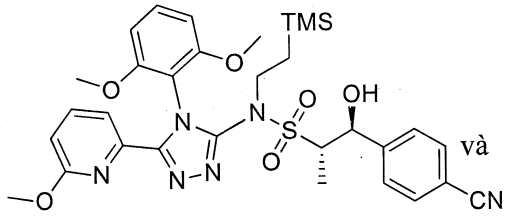
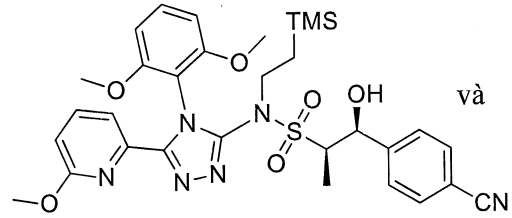
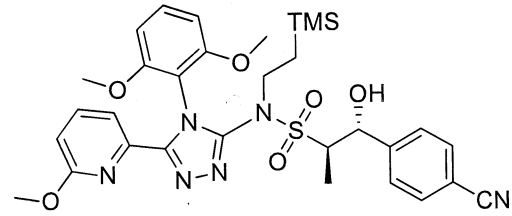
317.0

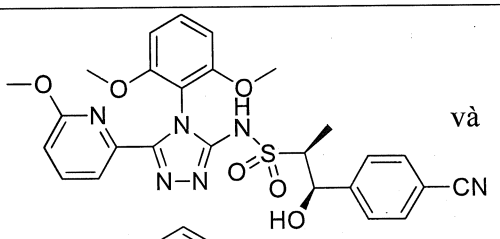
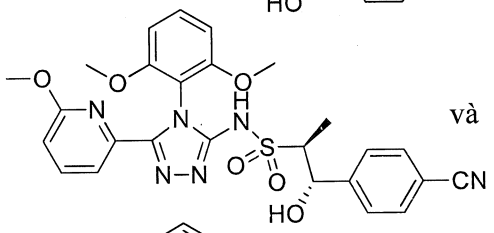
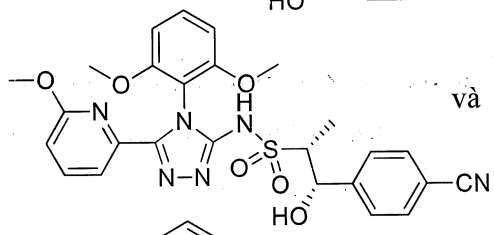
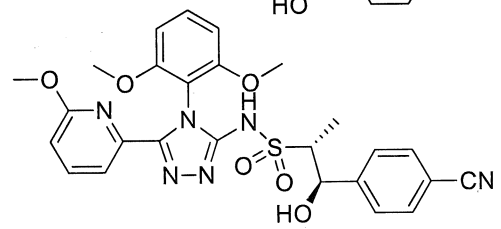
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 317.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 315.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 316.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J*=5,60 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=7,79 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,70 - 6,83 (m, 3 H) 5,18 (dd, *J*=8,80, 3,13 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,63 (dd, *J*=14,28, 3,13 Hz, 1 H) 3,27 - 3,35 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

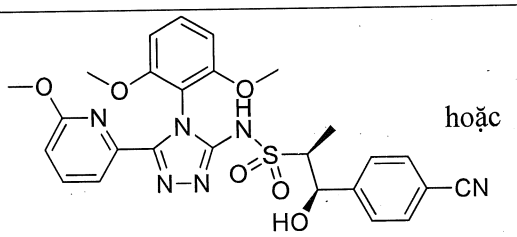
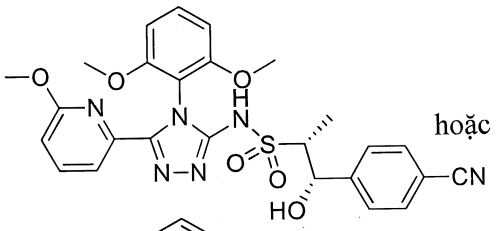
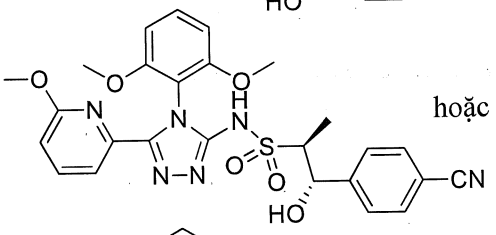
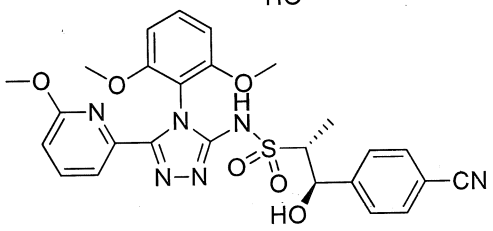
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 315.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

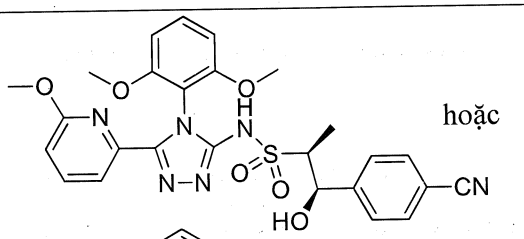
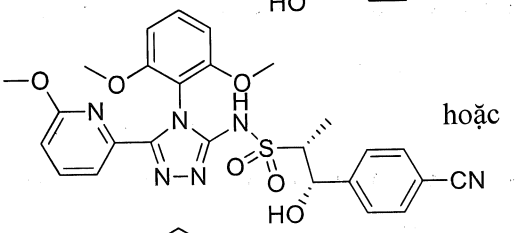
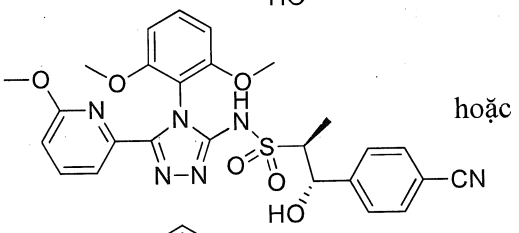
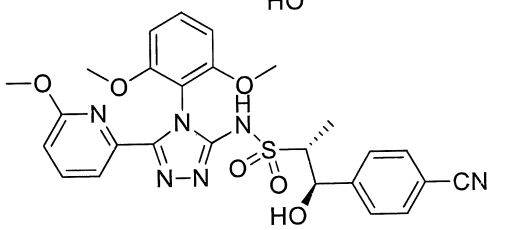
Bảng 14

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

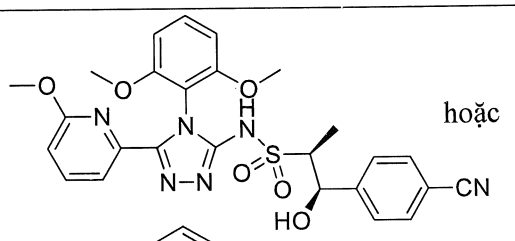
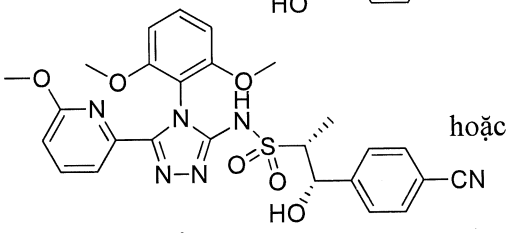
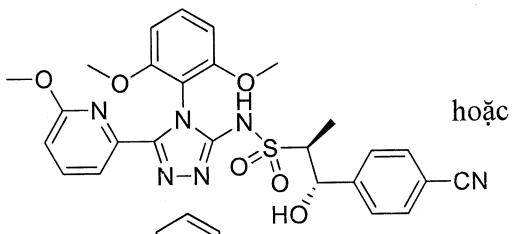
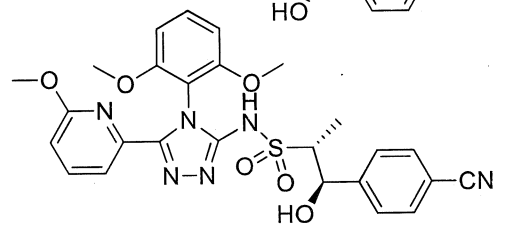
318.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (Ví dụ 5.0), 4-xyanobenzalđehyt (do acros organics cung cấp), dung dịch n-butyllithi, 1,6M trong hexan (do acros organics cung cấp).	 và  và  và  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-

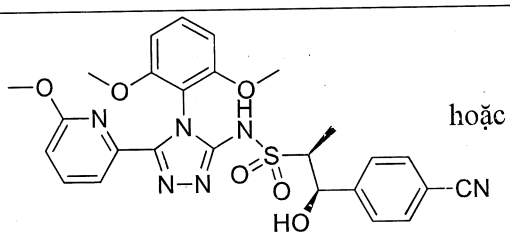
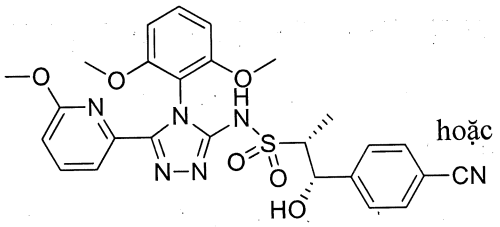
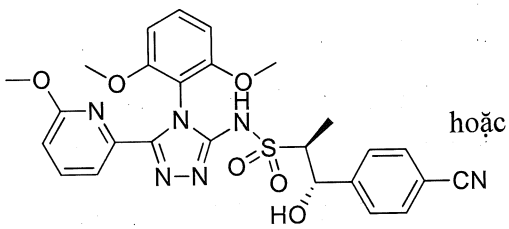
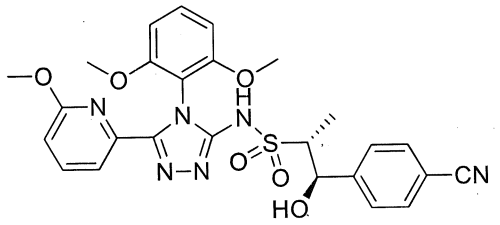
		triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetyls-ilyl)etyl)propan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 651,2 $(M+H)^+$.
319.0	Ví dụ 318.0, tris(đimet-ylamino)sulfoni điflotr-imetylsilic đioxyt (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp).	 và  và  và  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđ-roxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxy-phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-pro-pansulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetox-

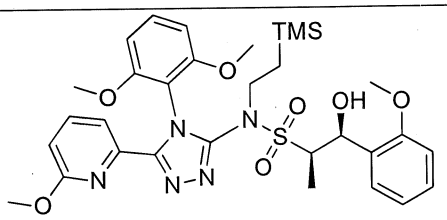
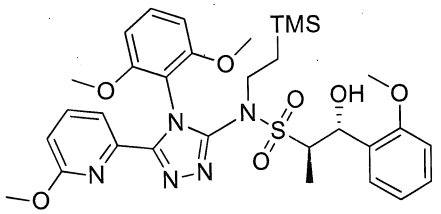
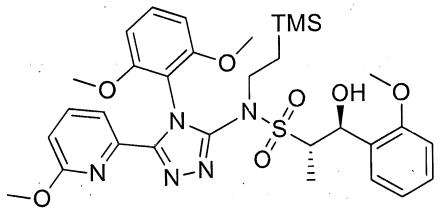
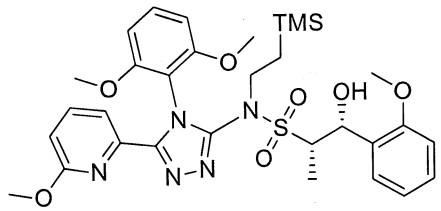
		yphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propan-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.
320.0	Hợp chất triệt quang theo Ví dụ 319.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm với 70ml/phút 30% EtOH (20mM NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 40°C; bước sóng = 226nm; thể tích phun = 18mg/lần phun. Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđ-roxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

		hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđi-nyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propan sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 - 7,65 (m, 4H), 7,46 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=5,09, 4,11 Hz, 1H), 6,67 - 6,71 (m, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,61, 0,78 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,98 - 4,10 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,11 - 3,16 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.
321.0	Hợp chất triệt quang theo Ví dụ 319.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm với 70ml/phút 30% EtOH (20mM NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 40°C; bước sóng = 226nm; thể tích phun = 18mg/lần phun. Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-

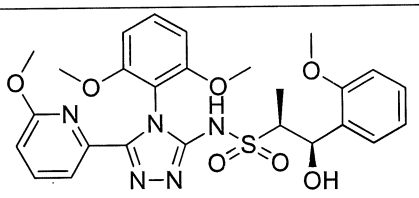
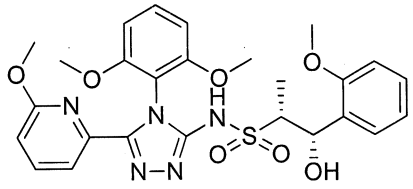
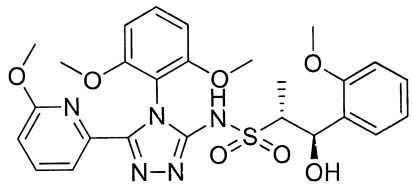
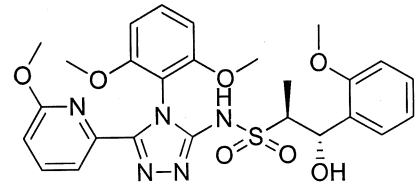
		đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propan sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 - 7,65 (m, 4H), 7,42 (d, *J*=8,41 Hz, 2H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,60 - 6,67 (m, 2H), 4,88 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,99 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.

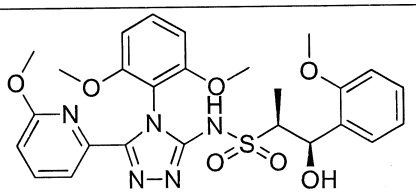
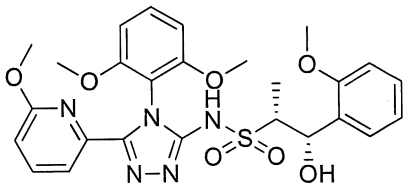
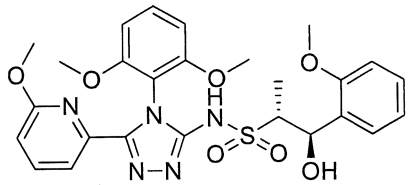
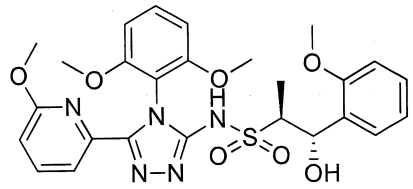
322.0	Hợp chất triệt quang theo Ví dụ 319.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm với 70ml/phút 30% EtOH (20mM NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 40°C; bước sóng = 226nm; thể tích phun = 18mg/lần phun. Đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra ở các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyri-đinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 -

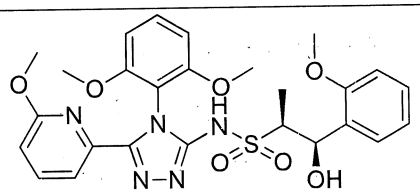
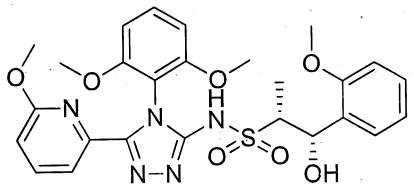
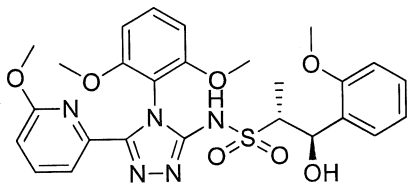
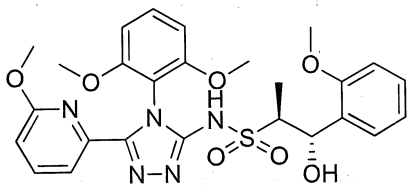
		7,66 (m, 4H), 7,46 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,73 (t, *J*=4,60 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=8,41, 0,78 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,61, 0,78 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,13 - 3,16 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.
323.0	Hợp chất triệt quang theo Ví dụ 319.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột AD-H có kích thước 250 x 21mm với 70ml/phút 30% EtOH (20mM NH_3)/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 40°C; bước sóng = 226nm; thể tích phun = 18mg/lần phun. Đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra ở các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc

		(1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 - 7,66 (m, 4H), 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 7,35 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,69 - 6,78 (m, 1H), 6,58 - 6,68 (m, 2H), 4,88 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,99 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,2 $(M+H)^+$.
324.1	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (Ví dụ 5.0), o-anisalđehyt (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), dung dịch n-butyllithi, 1,6M trong hexan (do acros organics cung cấp).	 và  và  và 

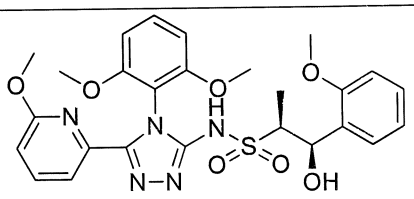
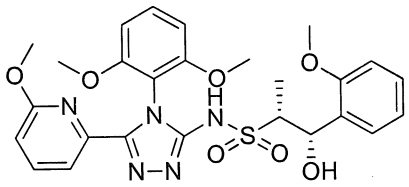
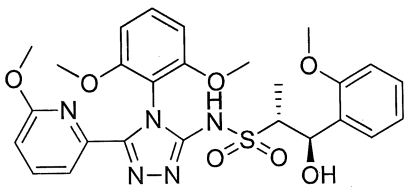
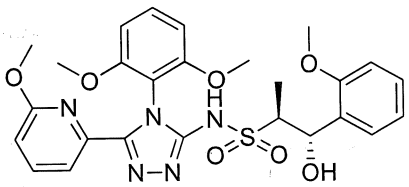
		(1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl-)propan-2-sulfonamit và (1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 656,2 $(M+H)^+$.

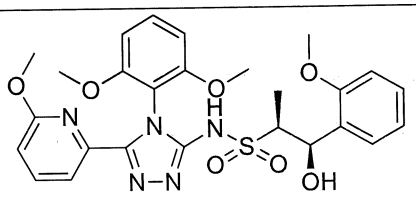
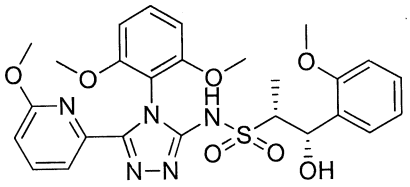
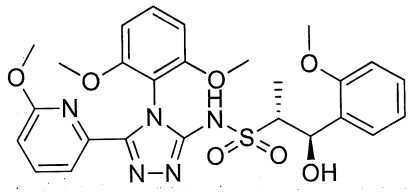
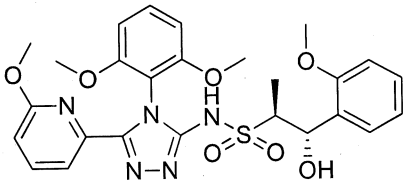
324.2	Ví dụ 324.1, tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp).	 và  và  và  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 556,1

		$(M+H)^+$.
324.0	Hợp chất theo Ví dụ 324.2 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút MeOH/CO_2 30%. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

		hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 1H), 6,82 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 6,64 - 6,74 (m, 2H), 6,60 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 5,76 (br. s., 1H), 3,84 (br. s., 3H), 3,78 (br. s., 3H), 3,67 (s, 3H), 3,39 - 3,49 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.
325.0	Hợp chất theo Ví dụ 324.2 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút MeOH/CO_2 30%. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra ở các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđi-

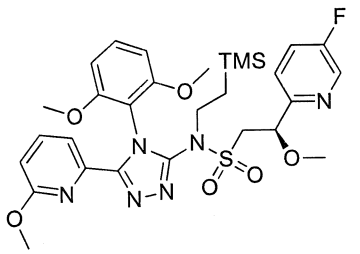
		nyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 1H), 6,65 - 6,75 (m, 2H), 6,60 (d, *J*=8,41 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,87 (br. s., 3H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

326.0	Hợp chất theo Ví dụ 324.2 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút MeOH/CO_2 30%. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml). Đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra ở các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit

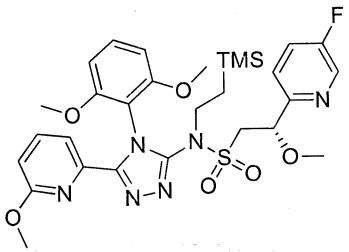
		LCMS-ESI (dương) m/z: 556,2 $(M+H)^+$
327.0	Hợp chất theo Ví dụ 324.2 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IC có kích thước 2 x 25cm với 60ml/phút MeOH/CO_2 30%. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 1ml, 4mg/ml). Đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra ở các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

		hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 556,1 $(M+H)^+$

Ví dụ 328.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit.

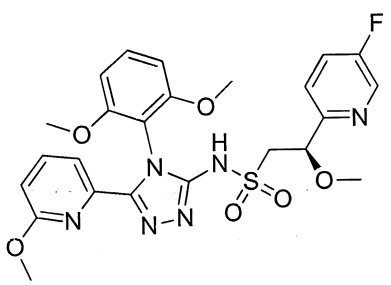
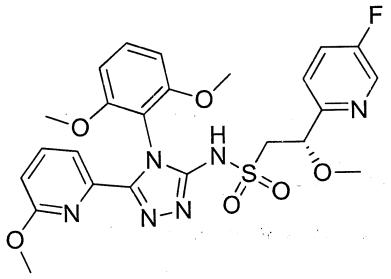


và



328.1

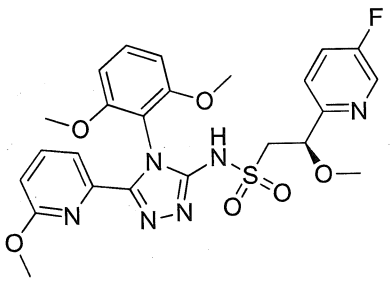
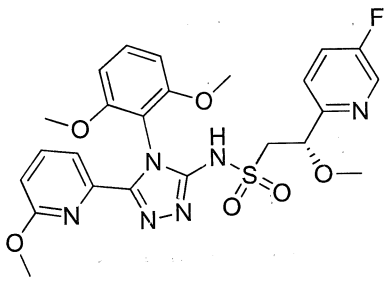
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 328.1. Bình được nạp (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyriđin-2-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit (Ví dụ 315.1, 166mg, 0,26mmol) và được cho đồng sôi với toluen. THF (3ml) được bổ sung vào bình này và sau đó NaH (13,68mg, 0,34mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 11 phút, MeI (0,023ml, 0,37mmol) được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Quan sát thấy lượng đáng kể sản phẩm bị loại bỏ. Dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp EtOAc được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Cặn thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 328.1 (60mg, hiệu suất 35%) ở dạng rắn bọt.


và


328.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetan-sulfonamit, Ví dụ 328.0. Hợp chất nêu ở đề mục 328.0 được điều chế từ hợp chất 328.1 theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 315.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,27 Hz, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 3 H) 4,79 - 4,83 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,43 - 3,46 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 329.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit.

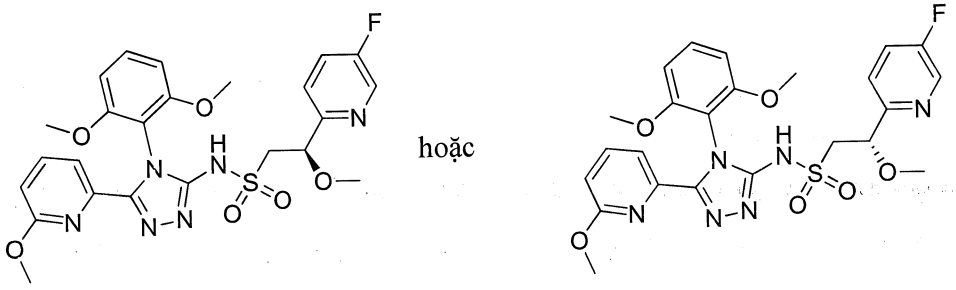

hoặc


329.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetan-sulfonamit, Ví dụ 329.0. Chất triệt quang 328.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh theo điều kiện tách của Lotus Inc.: AS-H (2

x 15cm) 25% EtOH/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm thể tích phun: 1ml, 6mg/ml MeOH. Hợp chất nêu ở đề mục 329.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 7,72 (dd, *J*=7,43, 0,39 Hz, 1 H) 7,61 (m, 2 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,23 Hz, 1 H) 6,76 (m, 3 H) 4,79 - 4,83 (m, 1 H) 3,73 - 3,74 (m, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,43 - 3,47 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

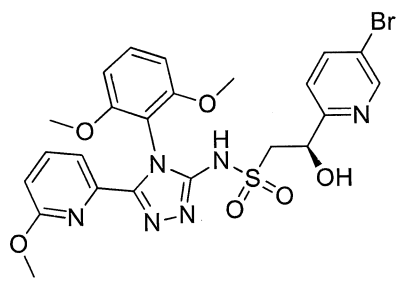
Ví dụ 330.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit.



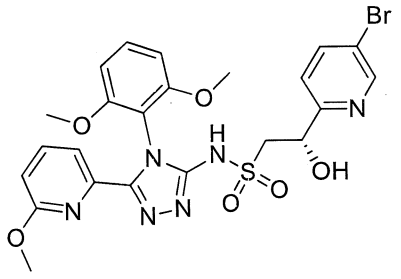
330.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 330.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 328.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 329.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 6,72 - 6,80 (m, 3 H) 4,79 - 4,83 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 331.0: Điều chế (R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

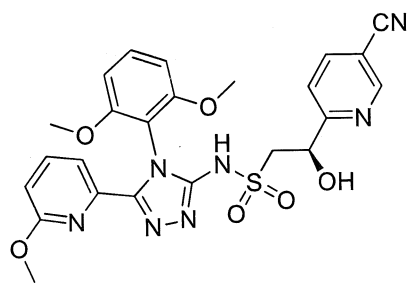


và

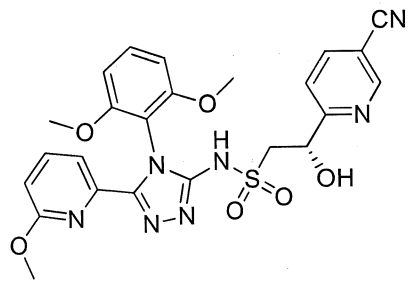


331.1

(R)-2-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-etansulfonamit, Ví dụ 331.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cùng quy trình như được mô tả trong Ví dụ 315.0 bằng cách sử dụng 5-brompicolinalđehyt. LCMS-ESI (dương) m/z: 592,8 $(M+H)^+$.



và

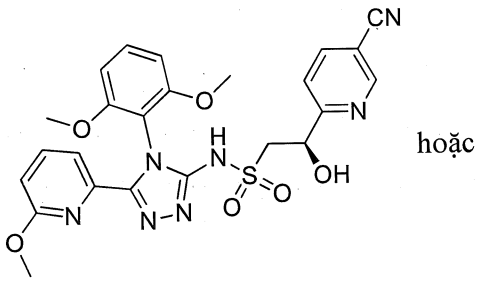


331.0

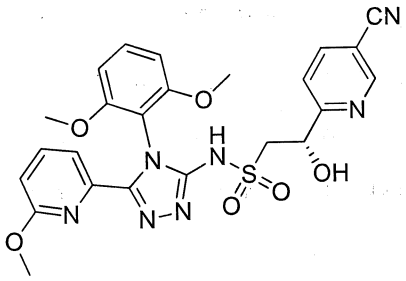
(R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-etansulfonamit, Ví dụ 331.0. Ống nghiệm dùng được trong vi sóng được nạp (R)-2-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit (hợp chất 331.1, 140mg, 0,24mmol), xyanua kẽm (24,64µl, 0,39mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (54,7mg, 0,047mmol). DMF đã được loại khí (1,9ml) được bổ sung vào ống nghiệm dùng trong lò vi sóng, và hỗn hợp này được loại khí tiếp. Ống nghiệm này được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp EtOAc được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế trên sắc ký lỏng

cao áp pha đảo cột, bằng cách sử dụng cột Agilent SB C8, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, 20% đến 80% građien rửa giải trong thời gian 25 phút. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất 26%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,12, 2,05 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,41 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=7,53, 1,47 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J*=8,61, 5,48 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J*=9,59, 1,37 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J*=14,09, 1,96 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (dd, *J*=14,09, 9,78 Hz, 1H), 3,17 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 332.0: Điều chế (R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



hoặc

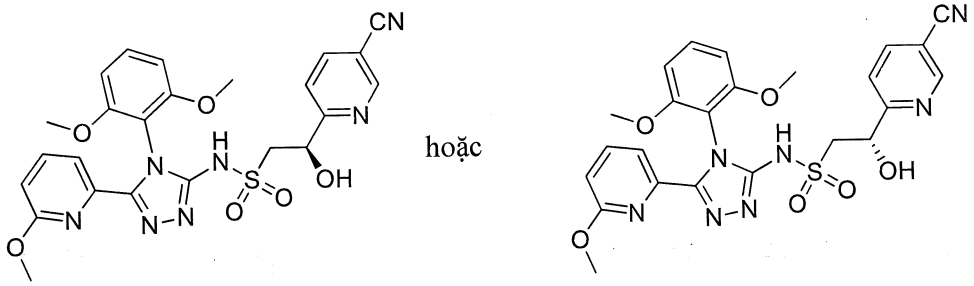


332.0

(R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, hợp chất 332.0. Chất triệt quang 331.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh nhờ các điều kiện sau: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột có kích thước 250 x 21mm với 27,5g/phút MeOH (nguyên chất) + 27,5g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 55g/phút. Nhiệt độ = 24°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 222nm. Phun 1,2ml chứa 32mg mẫu đã được hòa tan trong 13ml MeOH: DCM theo tỷ lệ 7:6, c= 2,46mg/ml tức là 2,95mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 10 phút, thời gian thực hiện = 13 phút. Hợp chất nêu ở đề mục 332.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (dd, *J*=2,15, 0,59 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*=8,22, 2,15 Hz, 1H), 7,80 (m, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,67 (d,

J=8,02 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=7,43, 0,59 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 5,06 (dd, *J*=8,31, 3,42 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (dd, *J*=14,18, 3,42 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J*=13,89, 8,22 Hz, 1H), 3,10 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

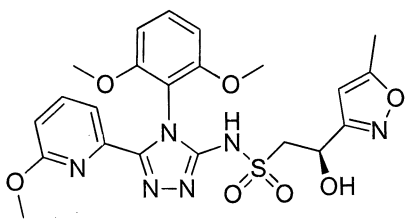
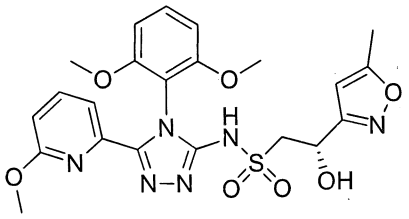
Ví dụ 333.0: Điều chế (R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



333.0

(R)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (S)-2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 333.0. Hợp chất theo Ví dụ 333.0 là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 331.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 332.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8,79 (br. s., 1H), 7,99 (dd, *J*=8,31, 1,86 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=7,92, 0,88 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=8,61, 4,89 Hz, 2H), 5,24 (d, *J*=9,98 Hz, 1H), 3,73-3,75 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (dd, *J*=14,18, 9,88 Hz, 1H), 3,16 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 538,0 $(M+H)^+$.

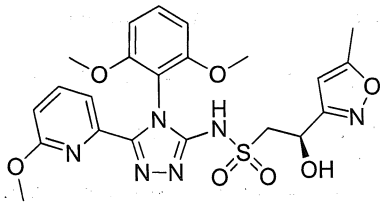
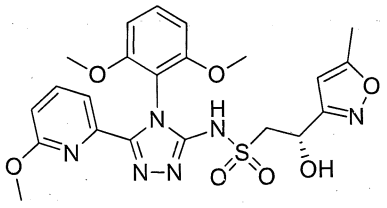
Ví dụ 334.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit.


và


334.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit, Ví dụ 334.0. Hợp chất nêu ở đề mục 334.0 được điều chế theo quy trình như đã được bộc lộ trong Ví dụ 315.0 bằng cách sử dụng 5-metylisoxazol-3-carbalđehyt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,71 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=7,43, 0,78 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,34 Hz, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 3H), 6,16 (d, *J*=0,59 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J*=7,82, 4,30 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,41 - 3,46 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,40 (d, *J*=0,98 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 335.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit.

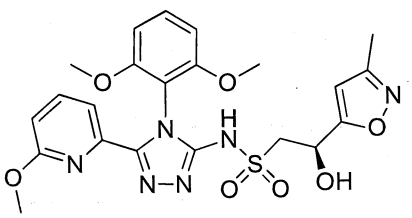

hoặc


335.0

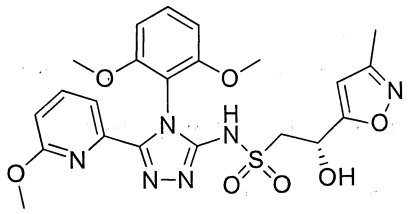
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit, Ví dụ 335.0. Hợp chất triệt quang 334.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Các điều kiện tách là như sau: Thực hiện trên Thar 200 với cột AD có kích thước 250x30mm với 40g/phút MeOH (20mM NH_3) + 60g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ 25°C, bước sóng 297nm. Phun 0,5ml dung

dịch chứa 110mg mẫu đã được hòa tan trong 12ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 7:5; c= 9,2mg/ml; 4,6mg/lần phun. Thời gian của chu trình 5,3 phút; thời gian thực hiện = 11 phút. Hợp chất nêu ở đề mục 335.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,70 (t, *J*=7,76 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,71 - 6,78 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,21 (dd, *J*=7,53, 4,60 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39 - 3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,39 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 336: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit.



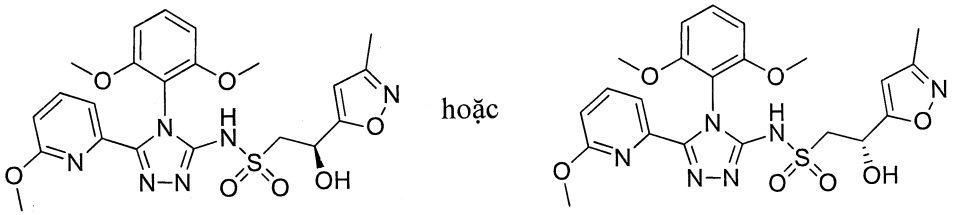
và



336.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, Ví dụ 336.0. Hợp chất nêu ở đề mục 336.0 được điều chế theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 315.0 bằng cách sử dụng 3-metylisoxazol-5-carbalđehyt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,72 (dd, *J*=8,31, 7,53 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=7,43, 0,78 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,21 (dd, *J*=8,12, 4,01 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,38 - 3,51 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,25 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

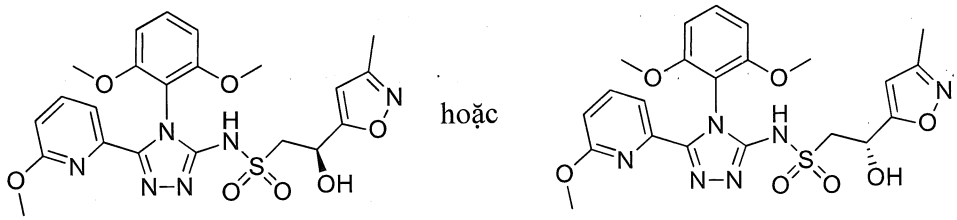
Ví dụ 337.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit.



337.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, Ví dụ 337.0. Chất triệt quang 336.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh. Điều kiện tách (theo Lotus Inc.): AD-H (2 x 15cm), 22% ACN:MeOH/CO_2 theo tỷ lệ 1:1, 100bar (10Mpa), 60ml/phút, 220nm, thể tích phun: 0,7ml, 10mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3. Hợp chất nêu ở đề mục 337.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,71 (t, *J*=7,68 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,19 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 3H), 6,21 (s, 1H), 5,21 (dd, *J*=8,22, 4,11 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38 - 3,52 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,25 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 338.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit.

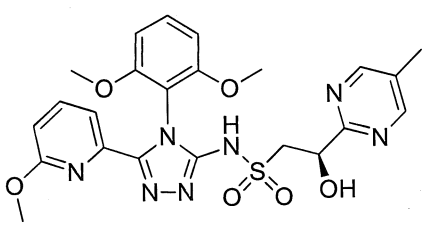
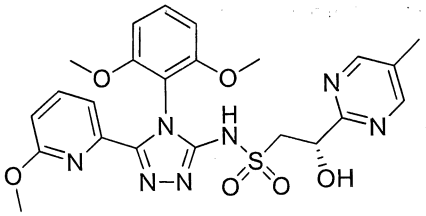


338.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, Ví dụ 338.0. Hợp chất theo Ví dụ 338.0 là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 336.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ

trong Ví dụ 337.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,71 (dd, *J*=8,22, 7,43 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=7,19 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,51 Hz, 1 H) 6,73 - 6,79 (m, 3 H) 6,21 (s, 1 H) 5,21 (dd, *J*=8,12, 4,01 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,38 - 3,52 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

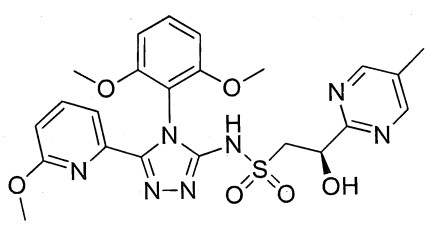
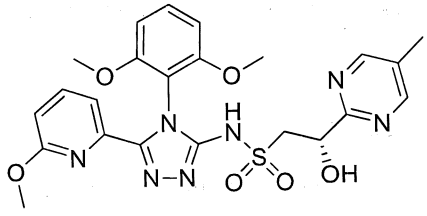
Ví dụ 339.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit.


và


339.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 339.0. Hợp chất nêu ở đề mục này 339.0 được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 315.0 bằng cách sử dụng 5-metylpyrimiđin-2-carbalđehyt. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 2H), 7,71 (t, *J*=7,89 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,26 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,26 Hz, 1H), 6,72 - 6,79 (m, 3H), 5,25 (dd, *J*=7,63, 4,11 Hz, 1H), 3,70 - 3,76 (m, 7H), 3,47 (dd, *J*=14,28, 7,83 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,35 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

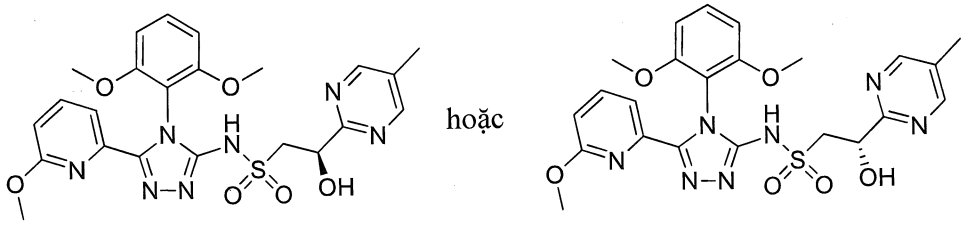
Ví dụ 340.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit.


hoặc


340.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 340.0. Chất triệt quang 339.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh theo điều kiện tách của Lotus Inc.: AD-H (2 x 15cm), 35% ACN:MeOH/CO_2 theo tỷ lệ 1:1, 100bar (10Mpa), 65ml/phút, 220nm, thể tích phun: 0,6ml, 9mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1. Hợp chất nêu ở đề mục 340.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 2H), 7,71 (t, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,29 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, *J*=8,02, 4,11 Hz, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 7H), 3,45 (dd, *J*=14,09, 8,02 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

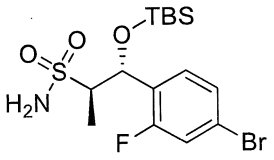
Ví dụ 341.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit.



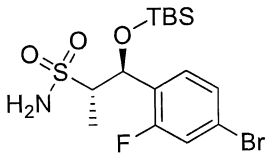
341.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 341.0. Hợp chất theo Ví dụ 341.0 là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 339.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 340.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 2H), 7,71 (t, *J*=7,29 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,13 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,72 - 6,78 (m, 3H), 5,23 (dd, *J*=7,92, 4,21 Hz, 1H), 3,73 (m, 7H), 3,46 (dd, *J*=14,28, 8,02 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

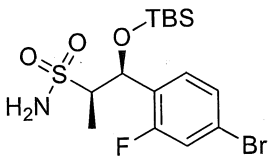
Ví dụ 342.0: Điều chế (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



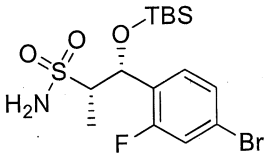
và



và

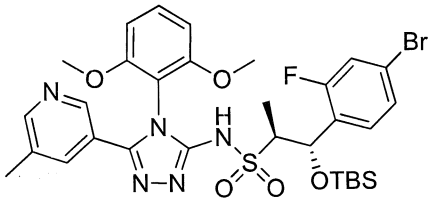


và

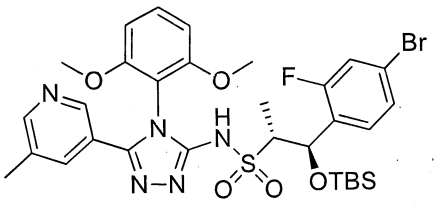


342.1

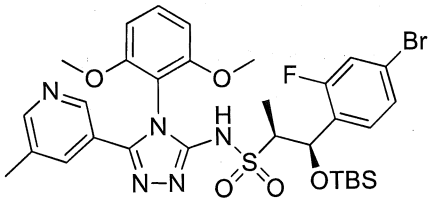
(1S,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)-oxy)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 342.1. (1S,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (được điều chế như theo các quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ C) (308mg, 0,987mmol) được cho đồng sôi với toluen. Tiếp đó, DMAP (12,05mg, 0,099mmol) và tert-butylclođimetylsilan (178mg, 1,18mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là DCM (8ml) và TEA (0,358ml, 2,57mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sản phẩm của phản ứng được cô trong chân không và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel vàng đã đóng gói trước Redi-Sep, rửa giải bằng građien 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 342.1 (372mg, 88%) ở dạng dầu. LCMS-ESI (dương) m/z: 427,9 $(M+H)^+$.



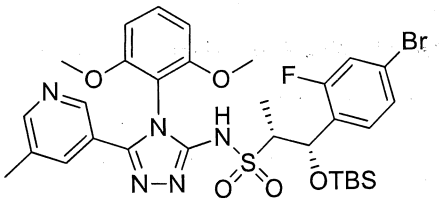
và



và

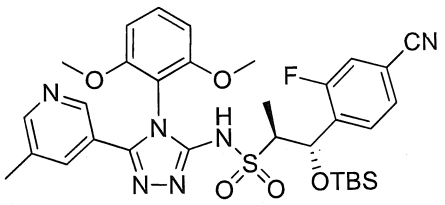


và

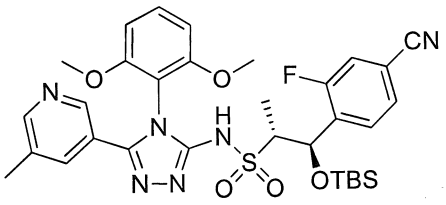


342.2

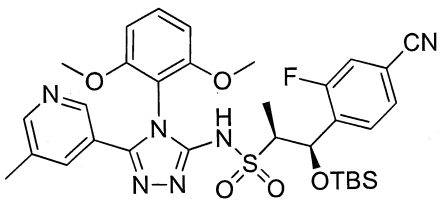
(1S,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 342.2. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ A với giai đoạn đầu được đun nóng ở nhiệt độ 70°C qua đêm để tạo ra hợp chất 342.2 (149mg 68%)). LCMS-ESI (dương) m/z: 722,0 $(M+H)^+$.



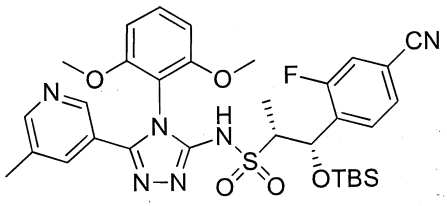
và



và

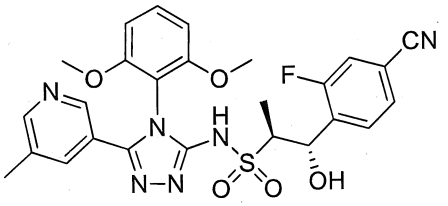


và

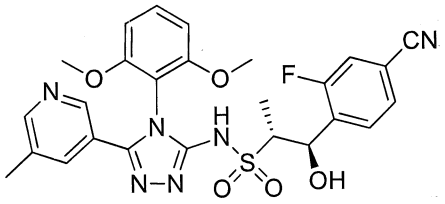


342.3

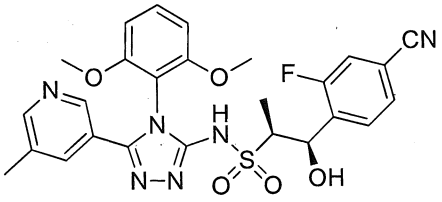
(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimeto-xyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R-,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxy-phenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 342.3. Ống nghiệm dùng được trong vi sóng được nạp hợp chất 342.2 (146mg, 0,20mmol), xyanua kẽm (39,0mg, 0,33mmol, do Alfa Aesar cung cấp), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (46,8mg, 0,041mmol, do Strem Chemicals Inc. cung cấp). DMF (1,7ml) đã được loại bỏ khí bằng argon được bổ sung vào, và hỗn hợp này được loại bỏ khí tiếp bằng argon. Hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp DCM được làm khô, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel vàng đã đóng gói trước Redi-Sep, rửa giải bằng gradien 0% đến 8% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất 342.3 (65mg). LCMS-ESI (dương) m/z: 667,1 $(M+H)^+$.



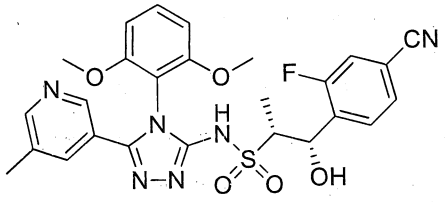
và



và



và

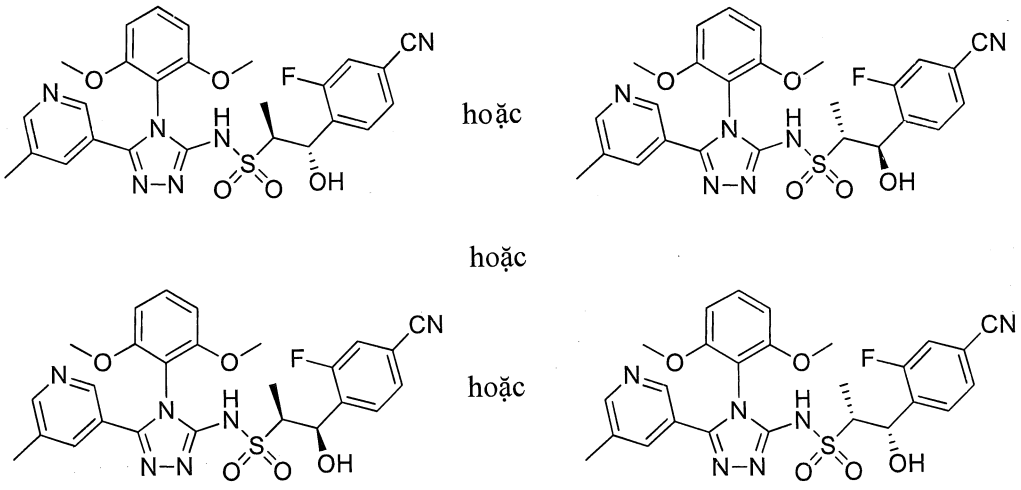


342.0

(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 342.0. Bình được nạp hợp chất 342.3 (65mg, 0,097mmol) và tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt (IV) (81mg, 0,292mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo là DMF (1,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo bằng cách sử dụng cột Agilent SB C8, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, građien 30% đến 80% trong thời gian 25 phút (gom các pic mà nhìn thấy được ở 220nm). Các phân đoạn mong muốn được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 342.0 (34,5mg) ở dạng muối TFA (rắn màu trắng) theo tỷ lệ giữa các chất đồng phân không đối quang 6:1 như được xác định theo ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, *J*=1,37 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 7,62 - 7,74 (m, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 3H), 6,78 - 6,86 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,81 (br. s, 3H), 3,77 (br. s, 3H), 3,21 - 3,27 (m, 1H), 2,29 - 2,37 (m, 3H), 1,01 - 1,21 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 343.0: Điều chế (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



hoặc

hoặc

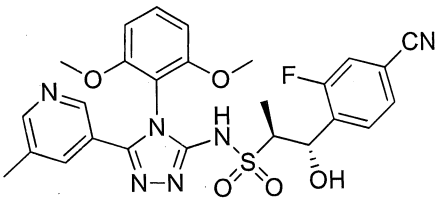
hoặc

343.0

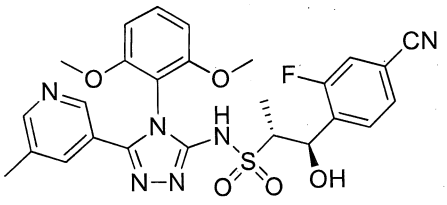
(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 343.0. Chất triệt quang 342.0 (theo tỷ lệ giữa các chất đồng phân không đối quang 6:1) được tách thành bốn chất đồng phân theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn chỉ với hai chất đồng phân từ cặp chất đồng phân không đối quang chính đã được xác định tính chất. Các pic từ cặp chất đồng phân không đối quang phụ chưa được xác định tính chất. Chất triệt quang 342.0 được tinh chế bằng cách áp dụng 2 giai đoạn. Pic 1 từ bước tinh chế đầu tiên chứa 3 chất đồng phân và mà được tinh chế bằng cách áp dụng giai đoạn. Giai đoạn 1: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 20g/phút MeOH (nguyên chất) + 60g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 227nm. Phun 0,5ml dung dịch chứa 17mg mẫu đã được hòa tan trong 13ml MeOH (10% DCM) c= 5,4mg/ml và 2,7mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 7,0 phút, thời gian thực hiện = 14 phút. Pic 1 được làm khô và cô và tạo huyền phù lại trong 5ml MeOH. Giai đoạn 2: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 38g/phút MeOH (nguyên chất) + 41g/phút CO_2, 48% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 227nm. Phun 0,3ml Thời gian của chu trình 5,50 phút, thời gian

thực hiện = 16.0 phút. Hợp chất nêu ở đề mục 343.0 là pic thứ nhất (rửa giải nhanh hơn) của cặp chất đồng phân không đối quang chính từ cột không đối xứng, mà cũng là pic chính ở phần tinh chế của giai đoạn 2. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,40 (br. s., 1H), 8,30 (br. s., 1H), 7,66 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (dd, *J*=7,92, 1,47 Hz, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 6,74 - 6,85 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,32 - 3,30 (m, 1H), 2,27 (s, 3 H) 1,17 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

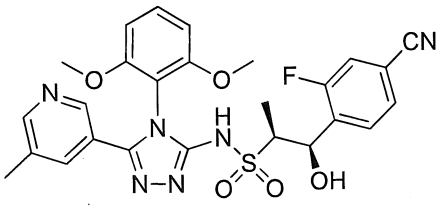
Ví dụ 344.0: Điều chế (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



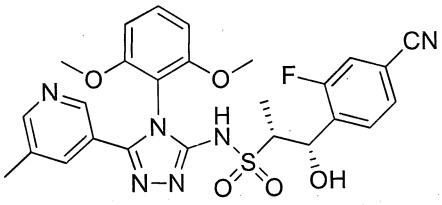
hoặc



hoặc



hoặc

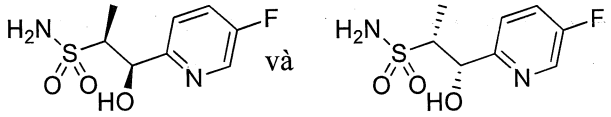


344.0

(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ

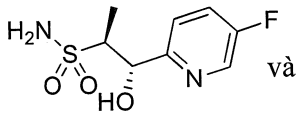
344.0. Hợp chất theo Ví dụ 344.0 là pic thứ hai (mà là pic 2 từ phần tinh chế của giai đoạn 1) từ việc tách không đối xứng chất đồng phân không đối quang chính được bộc lộ trong Ví dụ 343.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,21 - 8,59 (m, 2H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*=8,12, 1,27 Hz, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 6,82 (dd, *J*=8,41, 5,87 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22 - 3,28 (m, 1H), 2,29 - 2,32 (m, 3H), 1,16 - 1,19 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 345: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.

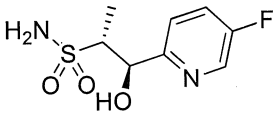


và

hoặc



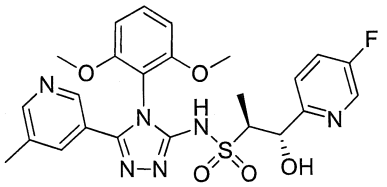
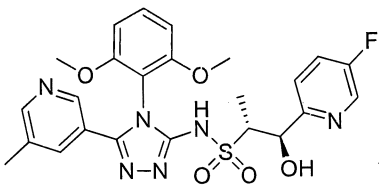
và



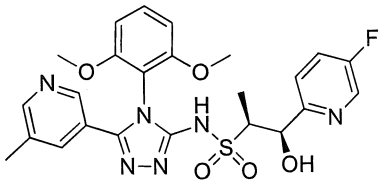
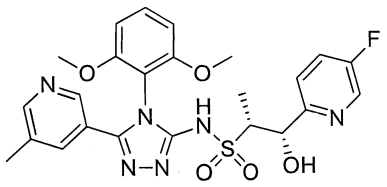
345.1

(1R,2S)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 345.1. Hợp chất nêu ở đề mục 345.1 điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 12.0 và 5-flopicolinalđehyt. Cặp chất đồng phân không đối quang chính của bước phản ứng aldol được tách ra.

và


và


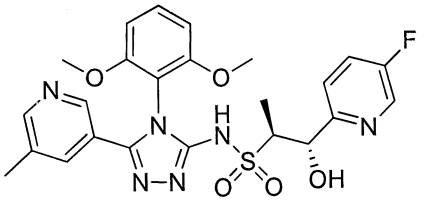
hoặc


và


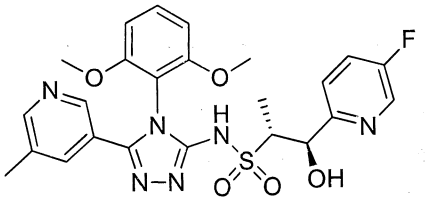
345.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 345.0. Hợp chất nêu ở đề mục 345.0 được điều chế bằng cách áp dụng cùng một quy trình như được mô tả trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 345.1, 1.0 và 3.11. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,51 (br. s, 1H), 8,34 - 8,43 (m, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,53 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,77 - 6,86 (m, 2H), 5,35 - 5,41 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 2,32 - 2,35 (m, 3H), 1,10 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

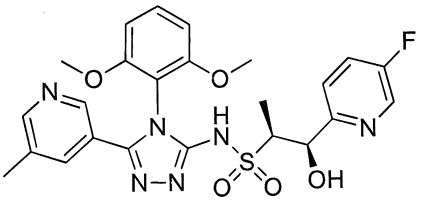
Ví dụ 346.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



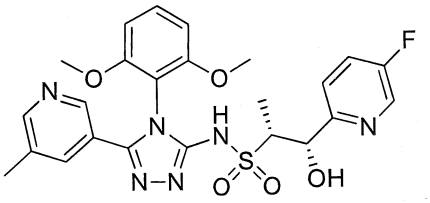
hoặc



hoặc



hoặc

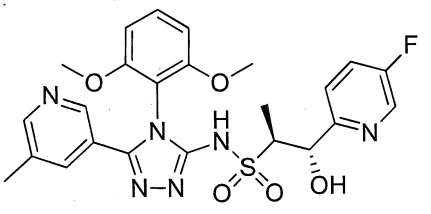


346.0

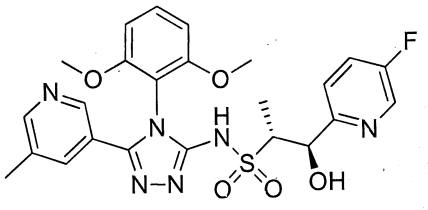
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 346.0. Chất triệt quang 345.0 được tách theo cách không đối xứng thành hai chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Điều kiện tách: Thực hiện trên Thar 200 với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 33ml/phút MeOH (nguyên chất) + 77g/phút CO_2, 30% đồng dung môi ở 110g/phút. Nhiệt độ 20°C, bước sóng 273nm. Phun 1,5ml dung dịch chứa 192mg mẫu được hòa tan trong 12ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 5:1; c=16mg/ml; 16,0mg/lần phun. Thời gian của chu trình 5,5 phút, thời gian thực hiện = 11 phút. Hợp chất nêu ở đề mục 346.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,42 - 8,45 (m, 1H), 8,40 (t, *J*=1,47 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 7,68 - 7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, *J*=6,75, 1,86 Hz, 2H), 7,51 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (qd, *J*=7,01, 1,86 Hz, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 3H), 1,10 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 347.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-

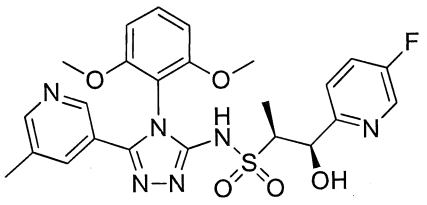
pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



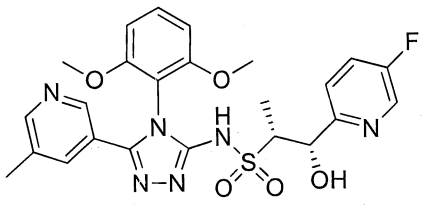
hoặc



hoặc



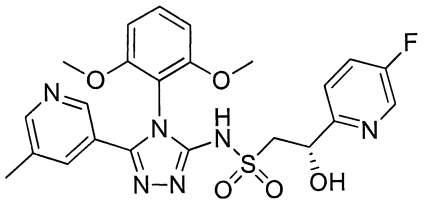
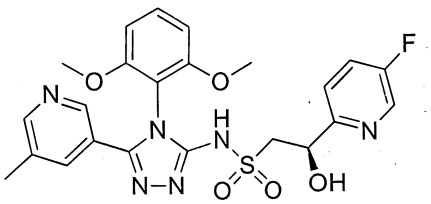
hoặc



347.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 347.0. Hợp chất nêu ở đề mục 347.0 là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột không đối xứng khi đưa hợp chất 345.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 346.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,46 - 8,50 (m, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 7,80 (d, *J*=0,78 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,52 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,77 - 6,87 (m, 2H), 5,36 - 5,40 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (qd, *J*=7,01, 2,05 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,10 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,0 $(M+H)^+$.

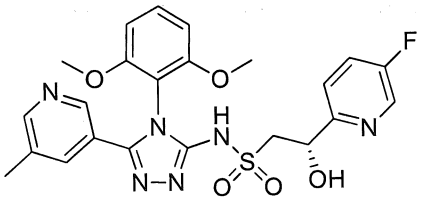
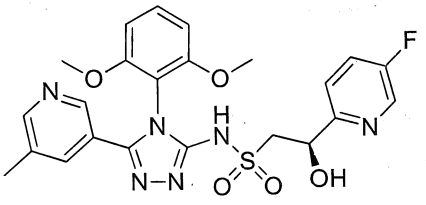
Ví dụ 348.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.


và


348.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 348.0. Hợp chất nêu ở đề mục 348.0 được điều chế theo các quy trình được bộc lộ trong các Ví dụ A và C bằng cách sử dụng các hợp chất 2.0, 1.0, 13.0 và 5-flopicolinalđehyt. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,52 (br. s, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 2H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J*=8,56, 2,20 Hz, 2H), 5,15 - 5,23 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,32 - 3,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 515,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 349.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

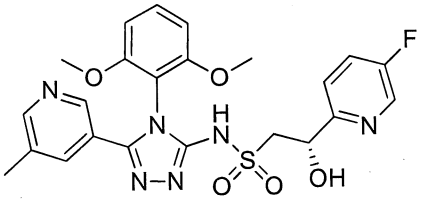

hoặc


349.0

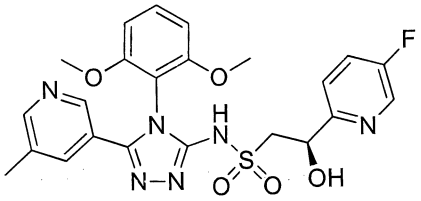
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 349.0. Chất triệt quang 348.0 được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành hai chất đồng phân đối ảnh (điều kiện tách: cột IA (2 x 15cm), 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 65ml/phút, 220nm. Thể tích phun: 0,5ml, 1mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1). Hợp chất nêu ở đề mục 349.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột

không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,47 (br. s, 1H), 8,48 (d, J=3,32 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (td, J=8,81, 2,90 Hz, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,82 (d, J=8,50 Hz, 2H), 5,51 (br. s, 1H), 4,96 - 5,07 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (dd, J=14,10, 3,32 Hz, 1H), 3,22 (dd, J=14,10, 8,50 Hz, 1H), 3,17 (d, J=5,18 Hz, 1H), 2,22 - 2,26 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 350.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



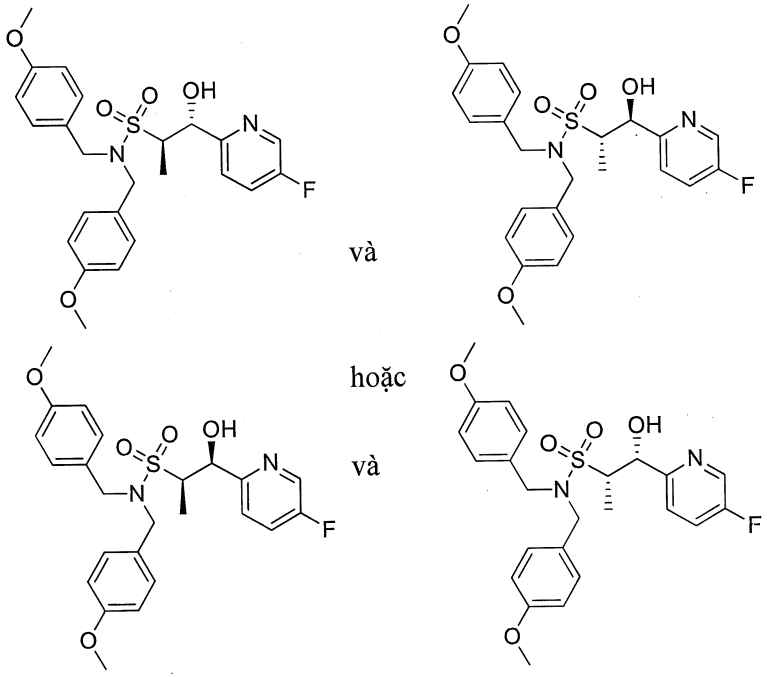
hoặc



350.0

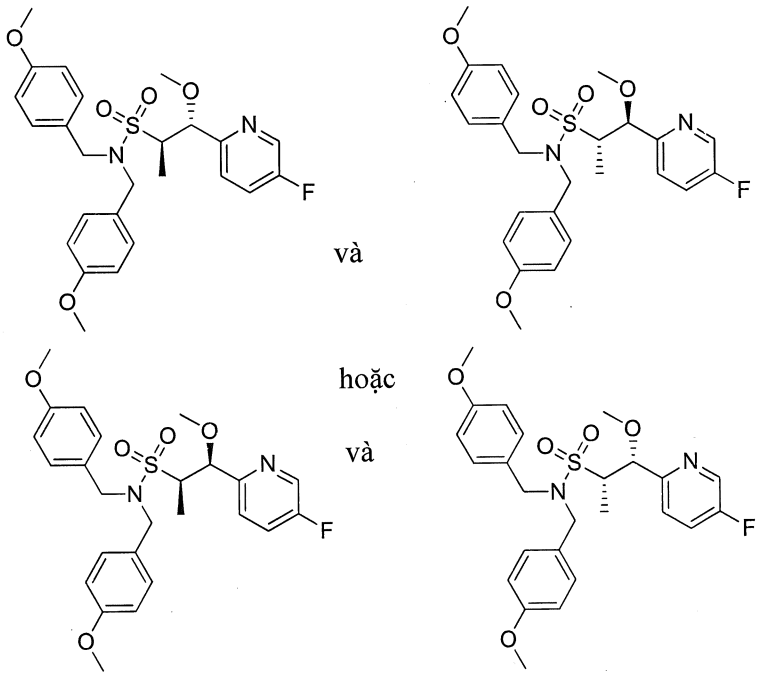
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, 350.0. Hợp chất theo Ví dụ 350.0 là pic thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 348.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 349.0. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,38 - 13,55 (m, 1H), 8,44 - 8,51 (m, 2H), 8,20 (d, J=1,87 Hz, 1H), 7,71 (td, J=8,81, 2,90 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,50 Hz, 2H), 5,53 (br. s, 1H), 4,97 - 5,07 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (dd, J=14,10, 3,32 Hz, 1H), 3,19 - 3,26 (m, 1H), 3,17 (d, J=5,18 Hz, 1H), 2,25 (s, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 351.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



351.1

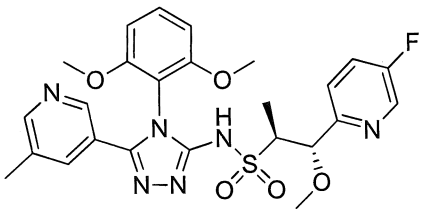
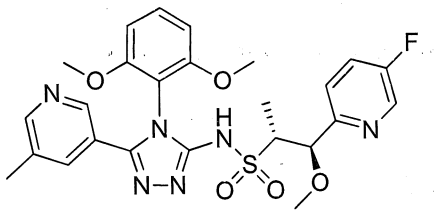
(1R,2R)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 351.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã bộc lộ trong Ví dụ C. Hợp chất nêu ở đề mục này 351.1 là chất đồng phân không đối quang chính phân lập được từ phản ứng. LCMS-ESI (dương) m/z: 475,0 $(M+H)^+$.



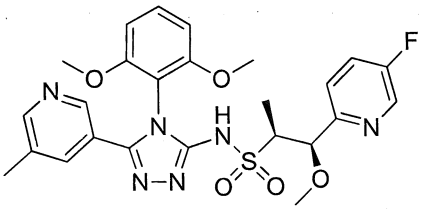
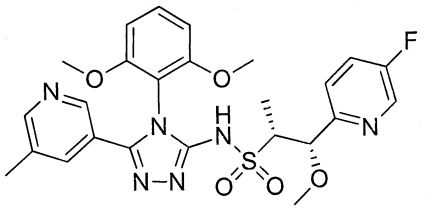
351.2

(1R,2R)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-flopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 351.2. (1R,2R)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-(5-flopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (hợp chất 351.1, 943mg, 1,99mmol) được cho đồng sôi với toluen. Metyltetrahyđrofuran (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Sau đó, kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 2,39ml, 2,39mmol)) được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 10 phút và metyl iođua (373µl, 5,96mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến -15°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng này đã hoàn thành >95%. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch lạnh, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Cặn được kết hợp với hỗn hợp phản ứng ở mức 500mg, được thực

hiện theo cùng một quy trình và tinh chế cùng nhau trên cột silicagel vàng đã đóng gói trước Redi-Sep với gradien 0% đến 45% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 351.2. (1,34g, hiệu suất 90%). LCMS-ESI (dương) m/z: 489,0 $(M+H)^+$.


và


hoặc

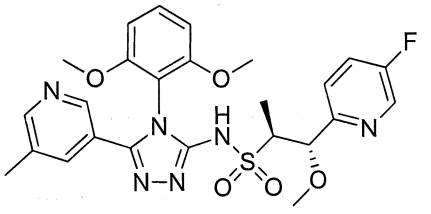

và


351.0

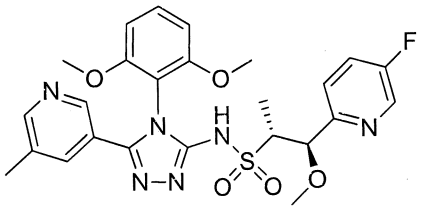
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 351.0. Hợp chất nêu ở đề mục 351.0 được điều chế theo các quy trình như đã được mô tả trong Ví dụ C và các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A để thu được hợp chất 351.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 11,19 (br. s, 1H), 8,43 (d, *J*=2,93 Hz, 2H), 8,33 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 3H), 6,68 (dd, *J*=8,61, 4,11 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=2,54 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (qd, *J*=7,04, 2,54 Hz, 1H), 3,27 (s, ,3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 352.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-

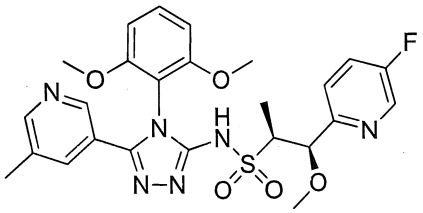
propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



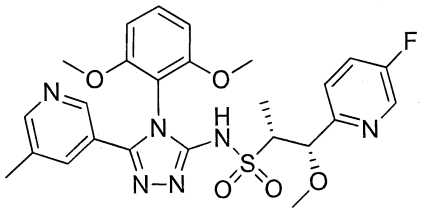
hoặc



hoặc



hoặc

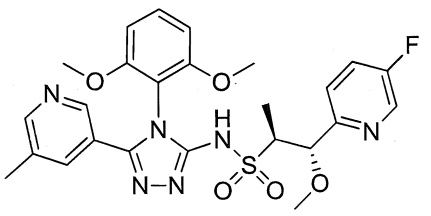


352.0

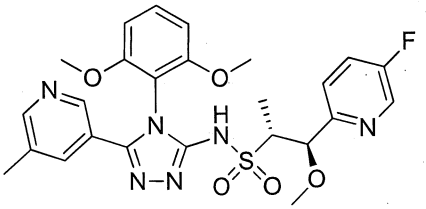
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 352.0. Chất triệt quang 351.0 được tách theo cách không đối xứng thành hai chất đồng phân đối ảnh theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Các điều kiện tách là như sau: Cột: Chiralpak AD-H, 2,1 x 15cm; Pha động: 50% IPA/ 50% CO_2; Lưu tốc: 80g/phút; SFC áp suất đầu ra: 100bar (10Mpa); bước sóng: 274nm; mẫu được hòa tan đến nồng độ 25mg/ml trong MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; đưa 1,0ml dung dịch mẫu vào, hoặc 25mg mẫu mỗi lần phun điều chế. Hợp chất nêu ở đề mục 352.0 là pic thứ nhất ra khỏi cột không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,49 (m, 2H), 8,32 (d, *J*=1,57 Hz, 1H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 7,62 (td, *J*=8,61, 2,93 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 4,95 - 5,03 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (qd, *J*=7,04, 2,54 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 353.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-

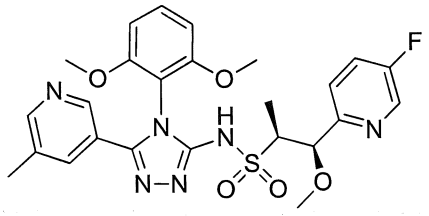
(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



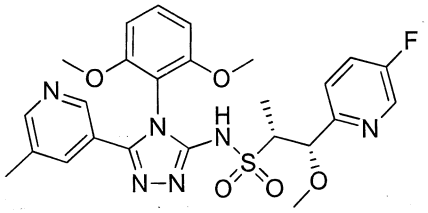
hoặc



hoặc



hoặc

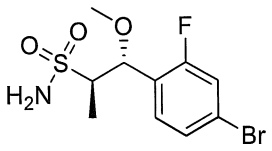


353.0

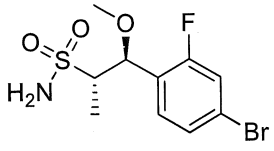
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 353.0. Hợp chất theo Ví dụ 353.0 là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột khi đưa hợp chất 351.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 352.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,49 (m, 2H), 8,27 - 8,35 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (td, *J*=8,61, 2,93 Hz, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=2,54 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (qd, *J*=7,01, 2,45 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 354.0: Điều chế (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-

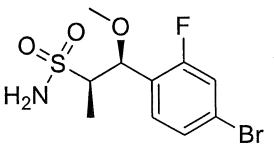
triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



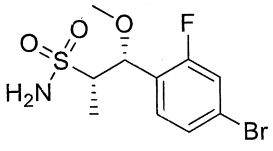
và



và

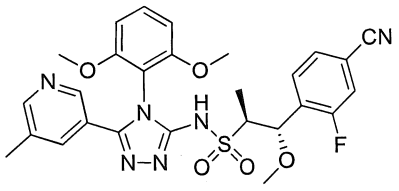


và

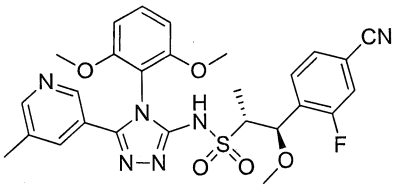


354.1

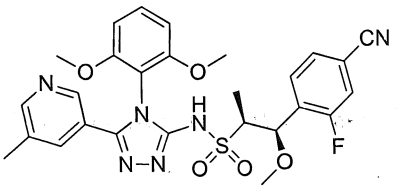
(1R,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(4-bromo-2-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 354.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 5.0 và 4-bromo-2-flobenzalđehyt. LCMS-ESI POS. m/z: 347,9 $(M+Na)^+$.



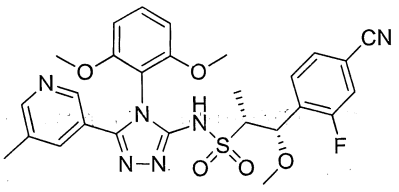
và



và



và

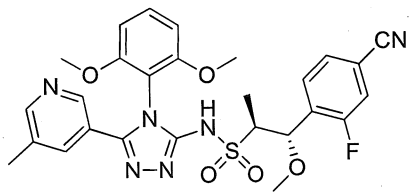


354.0

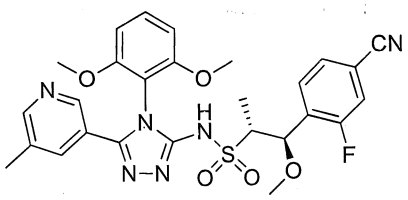
(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-

1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 354.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các hợp chất 354.1, 1.0 và 3.11 và tuân theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 354.0 thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 3:1. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,47 - 7,63 (m, 4H), 6,79 - 6,85 (m, 2H), 5,24 (d, *J*=2,54 Hz, 1H), 3,79 (m, *J*=9,80 Hz, 6H), 3,03 - 3,24 (m, 4H), 2,31 - 2,37 (m, 3H), 1,04 - 1,23 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

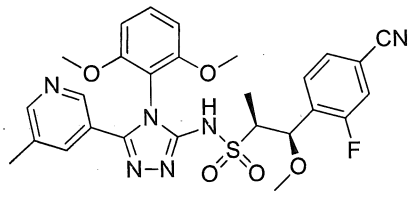
Ví dụ 355.0: Điều chế (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



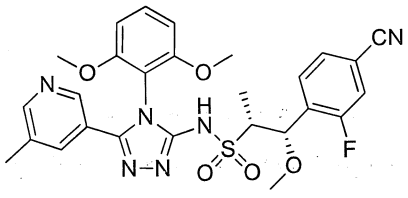
hoặc



hoặc



hoặc



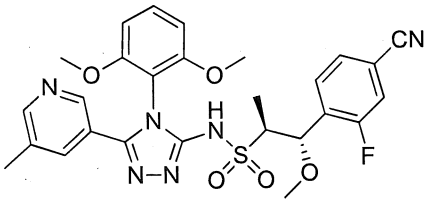
355.0

(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-

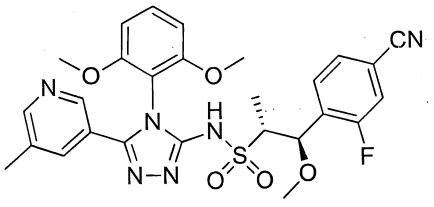
đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 355.0. Hợp chất triệt quang 354.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn thành bốn chất đồng phân. Pic thứ tư rửa giải ra không có đủ lượng và không được xác định đặc điểm. Điều kiện tách: Giai đoạn 1: Tinh chế không đối xứng (159mg): Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AD-H 400 x mm với 28g/phút EtOH (nguyên chất) + 52g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 275nm. Phun 1,3ml chứa 159mg mẫu đã được hòa tan trong 17ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 10:7; c= 9,35mg/ml và 12,15mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 11 phút, thời gian thực hiện 20 phút. Giai đoạn 2: Tinh chế không đối xứng (94mg): Thực hiện trên Thar 80 SFC với các cột AD-H có kích thước 250 x 21 + 150 x 21mm với 15g/phút EtOH (nguyên chất) + 45g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở 60g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 275nm. Phun 0,15ml chứa 92mg mẫu đã được hòa tan trong 6ml MeOH: DCM (theo tỷ lệ 5:1); c= 15,3mg/ml, tức là 2,3mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 10 phút, thời gian thực hiện = 22 phút. Giai đoạn 3: Tinh chế không đối xứng (20,5mg): Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 40g/phút MeOH (20mM NH_3) + 40g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 275nm. Phun 0,3ml chứa 20,5mg mẫu đã được hòa tan trong 4ml MeOH; c= 5,1mg/ml, tức là 1,5mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 4,7 phút, thời gian thực hiện = 9,6 phút. Hợp chất nêu ở đề mục 355.0 là pic đầu tiên rửa giải ra khỏi chất đồng phân không đối quang chính từ bước tách không đối xứng (Giai đoạn 2, pic 2). ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (br. s, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,45 - 7,64 (m, 4H), 6,80 (d, *J*=8,41 Hz, 2H), 5,18 - 5,30 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,12 - 3,23 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 356.0: Điều chế (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-

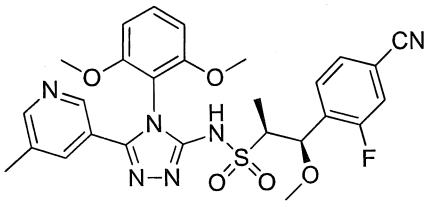
propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



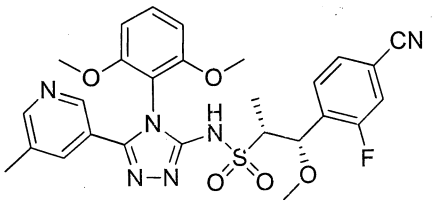
hoặc



hoặc



hoặc

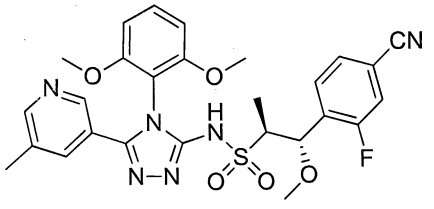


356.0

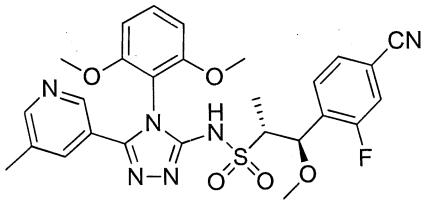
(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 356.0. Hợp chất theo Ví dụ 356.0 là pic thứ hai của chất đồng phân không đối quang chính từ bước tách không đối xứng (Giai đoạn 1, pic 2) khi đưa hợp chất 354.0 đến cùng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 355.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, *J*=1,37 Hz, 1H), 8,32 (m, *J*=2,00 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=0,78 Hz, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 3H), 7,50 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,61 Hz, 2H), 5,24 (d, *J*=2,74 Hz, 1H), 3,15 - 3,22 (m, 4H), 2,26 - 2,33 (m, 3H), 1,19 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 357.0: Điều chế (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-

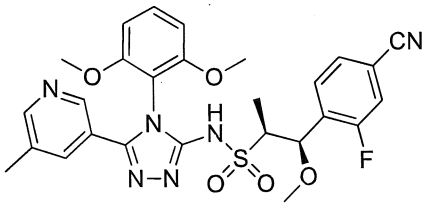
propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



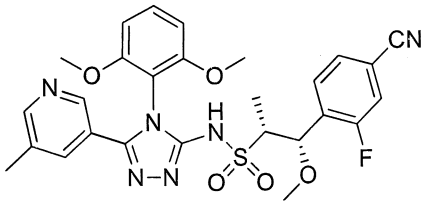
hoặc



hoặc



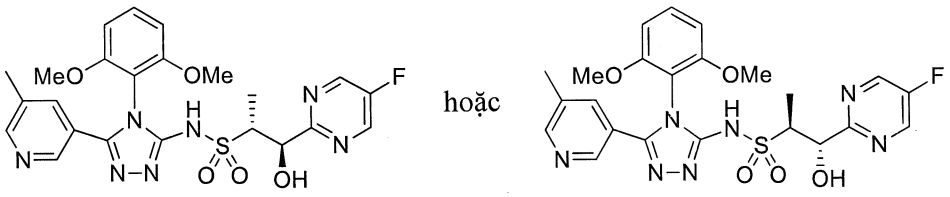
hoặc



357.0

(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 357.0. Hợp chất theo Ví dụ 357.0 là pic thứ nhất của chất đồng phân không đối quang phụ từ bước tách không đối xứng (Giai đoạn 3, pic 2) khi đưa hợp chất 354.0 đến cùng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 355.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (br. s, 1H), 8,31 (br. s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 4H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 4,86 - 4,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,32 (m, 3H), 1,06 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

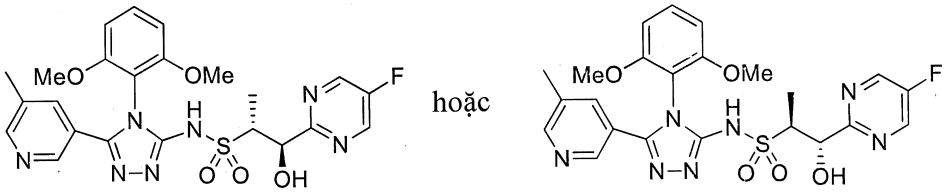
Ví dụ 358.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



358.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 358.0. Dung dịch nước HCl 12N (57ml, 0,68mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 21.0 (88mg, 0,14mmol) trong EtOH (1,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thành và sau đó được phân bố giữa nước và EtOAc (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 5% IPA trong DCM) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang (52mg, hiệu suất 70%) ở dạng rắn màu trắng. Sau đó, sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn tinh chế được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Thực hiện trên Thar 350 SFC với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 48g/phút IPA (nguyên chất) + 72g/phút CO_2 (40% đồng dung môi) ở 100g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); nhiệt độ = 19°C; bước sóng = 215nm. Phun 0,8 ml chứa 50mg mẫu trong 8ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 5:3), tức là 6,2mg/ml, tạo ra 5,0mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 8,3 phút, thời gian thực hiện 15 phút. Pic rửa giải ra đầu tiên là (13.0mg): hợp chất 358.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,03 (br. s., 1H), 8,59 (s, 2H), 8,48 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,73 (br. s., 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J*=8,2, 6,2 Hz, 2H), 5,07 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,69-3,84 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 1,29 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

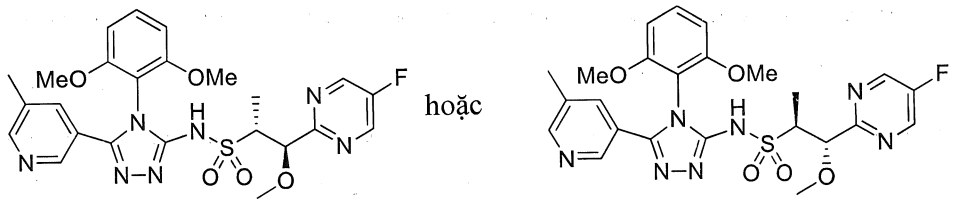
Ví dụ 359.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



359.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 359.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 358.0 phân phối pic được rửa giải thứ hai 359.0 (11,3mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,03 (br. s., 1H), 8,59 (s, 2H), 8,48 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,76 (br. s., 1H), 7,43 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=8,3, 6,1 Hz, 2H), 5,07 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,70-3,85 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,29 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 360.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

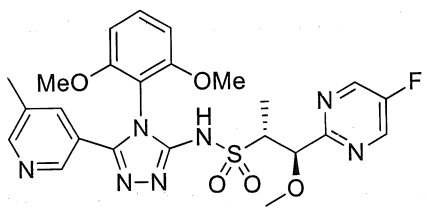


360.0

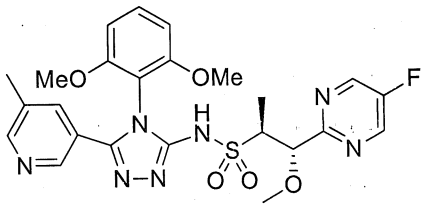
(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit) hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 360.0. Natri hyđrua, phân tán 60% trong dầu khoáng (31mg, 0,78mmol), được bổ sung một cách trực tiếp vào hỗn hợp gồm các sản phẩm được bộc lộ trong các Ví dụ 359.0 và 358.0 theo tỷ lệ 1:1 (83mg, 0,16mmol) trong THF (1,6ml), tiếp theo là iođometan (20µl, 0,31mmol) qua bơm phun. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ và sau đó được tôi bằng

dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3X) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% IPA trong DCM) để tạo ra sản phẩm metyl ete triệt quang (15mg, hiệu suất 18%) ở dạng rắn màu trắng. Sau đó, bước sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn tinh chế được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Tinh chế không đối xứng (15mg): Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 40g/phút MeOH (nguyên chất) + 40g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 25°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 215nm. Phun bằng cách thủ công 0,5ml dung dịch chứa 15mg mẫu đã được hòa tan trong 3ml MeOH; c= 5,0mg/ml và 2,5mg mỗi lần phun. Thời gian thực hiện = 25 phút. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 360 (1,5mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,58-6,66 (m, 2H), 4,82 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,71-3,82 (m, 7H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 361.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



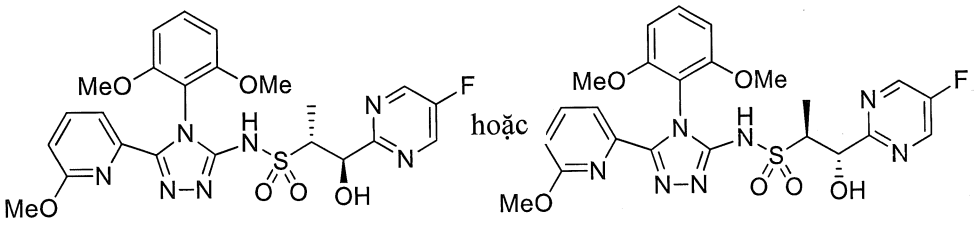
hoặc



361.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 361.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 360.0, phân phối pic được rửa giải thứ hai 361.0 (4,4mg): ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,59-6,67 (m, 2H), 4,82 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,69-3,83 (m, 7H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

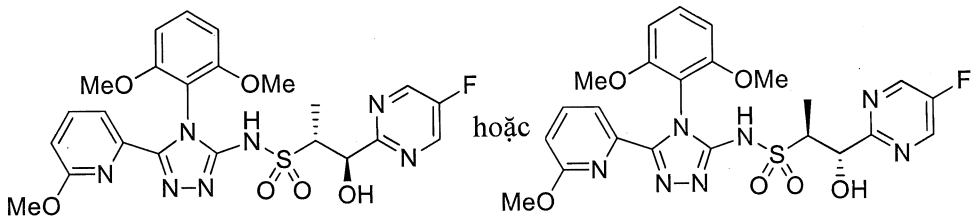
Ví dụ 362.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



362.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 362.0. Theo quy trình nêu trong Ví dụ A, hợp chất 20.0 (700mg, 2,00mmol), 6-metoxypicolinohyđrazit (402mg, 2,40mmol) và hợp chất 1.0 (411mg, 2,10mmol) được liên hợp. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng lúc đó được để nguội và được tôi một cách trực tiếp bằng dung dịch amoniac 7N trong MeOH (2,29ml, 16,0mmol). Hỗn hợp thu được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: hexan tinh khiết đến hạng EtOAc tinh khiết) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang (551mg, hiệu suất 51%) ở dạng rắn màu trắng. Lượng 50mg rượu triệt quang được tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. IC (2 x 15cm) 40% EtOH/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. thể tích phun: 1ml, 5mg/ml EtOH. Pic rửa giải ra đầu tiên được quy cho hợp chất theo Ví dụ 362.0 (18,0mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,00 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,34 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,07 (dd, *J*=6,6, 5,1 Hz, 1H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,17 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

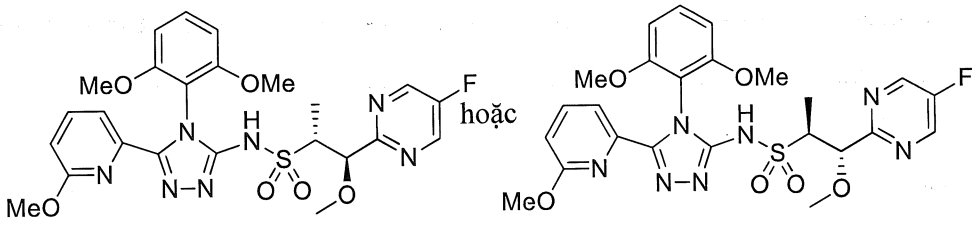
Ví dụ 363.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



363.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 363.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 362.0, phân phối pic được rửa giải ra thứ hai mà được quy cho hợp chất theo Ví dụ 363.0 (16,1mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,02 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,36 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 5,07 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,68-3,80 (m, 7H), 3,18 (s, 3H), 1,29 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 364.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

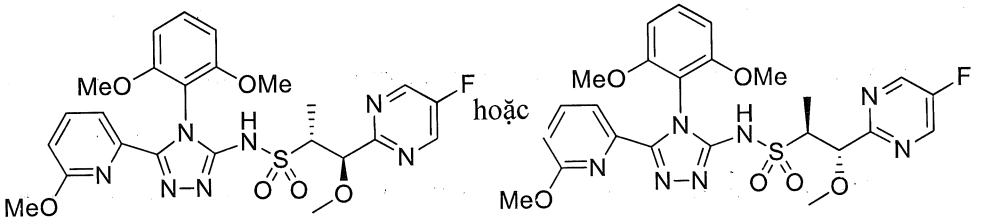


364.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, 364.0. Natri hyđrua (phân tán 60% trong dầu khoáng (73mg, 1,83mmol)) được bổ sung một cách trực tiếp vào hỗn hợp gồm các sản phẩm được bộc lộ trong các Ví dụ 362.0 và 363.0 (200mg, 0,37mmol) theo tỷ lệ 1:1 trong THF (3,7ml), tiếp theo là iođometan (69µl, 1,10mmol) qua bơm phun. Hỗn hợp phản ứng này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3X) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% IPA trong DCM) để tạo ra sản phẩm ban đầu. Sau đó, sản phẩm ban đầu được tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (cột Sunfire 10µM C18, chất rửa giải: 35% đến 55% ACN trong nước trong thời gian 20 phút khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm metyl ete triệt quang (51mg, hiệu suất 25%) ở dạng rắn màu trắng. Sau đó, sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn tinh chế được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Phương pháp điều chế: phương pháp phân tích: AS-H (2 x 25cm) 20% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 65ml/phút, 220nm, thể tích phun: 1ml, 4mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:3. Pic rửa giải ra đầu tiên (hợp chất 364.0, 15,0mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,30 (br. s., 1H), 8,64 (s, 2H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,57-6,66 (m, 2H), 4,84 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,74-3,82 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 365.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

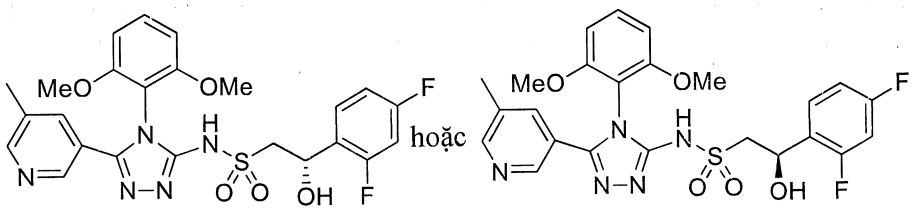


365.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 365.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 364.0 phân phối pic được rửa giải ra thứ hai (hợp chất 365.0, 16,7mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,4

Hz, 1H), 6,69 (dd, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 4,83 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,2 $(M+H)^+$.

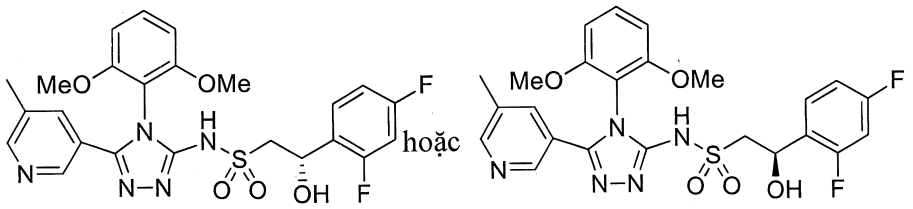
Ví dụ 366.0: Điều chế (S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



366.0

(S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetan-sulfonamit, Ví dụ 366.0. Theo quy trình nêu trong Ví dụ B; hợp chất 23.0 (100mg, 0,42mmol) và hợp chất 2.0 (190mg, 0,51mmol) được liên hợp để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang (120mg, hiệu suất 54%) ở dạng rắn màu trắng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn sau đó được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Chiralpak AD-H, 5uM, 250x20mm, 35% IPA, 274nm, 193bar (19,3Mpa). Pic rửa giải ra đầu tiên (hợp chất 366.0, 42,7mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,00 (br. s., 1H), 8,47 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37-7,57 (m, 2H), 6,87 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 6,64 (t, *J*=9,3 Hz, 2H), 5,41 (dd, *J*=8,2, 2,7 Hz, 1H), 4,40 (br. s., 1H), 3,67-3,85 (m, 6H), 3,22-3,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.

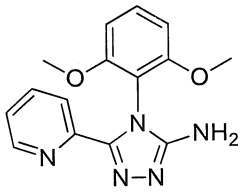
Ví dụ 367.0: Điều chế (S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



367.0

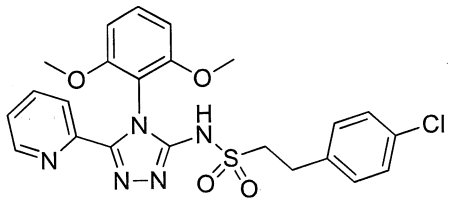
(S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetan-sulfonamit, Ví dụ 367.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 366.0, phân phối pic được rửa giải ra thứ hai (hợp chất 367.0, 40,6mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 10,99 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34-7,56 (m, 2H), 6,87 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 6,64 (t, *J*=9,3 Hz, 2H), 5,42 (dd, *J*=8,3, 3,0 Hz, 1H), 4,40 (br. s., 1H), 3,68-3,85 (m, 6H), 3,23-3,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 368.0: Điều chế 2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit.



368.1

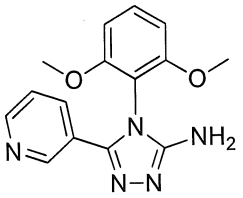
4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin Ví dụ 368.1. Áp dụng quy trình tương tự với quy trình được áp dụng để tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 2.04, bằng cách sử dụng picolinohyđrazit tạo ra hợp chất 368.1. LCMS-ESI (dương), m/z: 298,2 $(M+H)^+$.



368.0

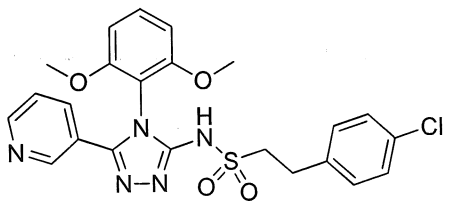
2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit, Ví dụ 368.0. 2-(4-clophenyl)-etansulfonyl clorua (do SynChem Inc. cung cấp trên thị trường, 35,4mg, 0,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 368.1 (22mg, 0,074mmol) và TEA (51,5µl, 0,370mmol) trong DCM (370µl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, thêm hai đương lượng sulfonyl clorua và một đương lượng TEA được bổ sung vào. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi thành dầu màu vàng. Tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (55% ACN, nước, 0,1%TFA, tách rửa đồng dung môi) bằng cách sử dụng cột SunfireTM Prep C18 OBD, 10µm, 30 x 150mm (do Waters, Milford, MA cung cấp) ở tốc độ 30ml/phút tạo ra sản phẩm. Nguyên liệu này được phân tách ở dạng bazơ tự do trong các điều kiện chuẩn; tạo ra hợp chất 368.0 (5mg, 13%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8,34 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,44 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,74 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 369.0: Điều chế 2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit.



369.1

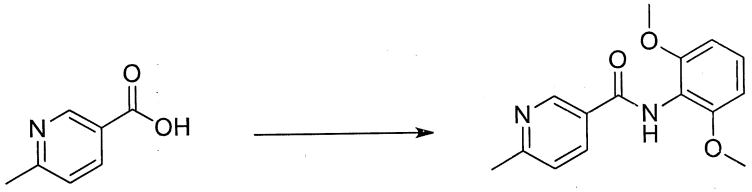
4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, Ví dụ 369.1. Áp dụng quy trình tương tự với quy trình được áp dụng để tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 2.04, và sử dụng nicotinohyđrazit tạo ra hợp chất theo Ví dụ 369.1. LCMS-ESI (dương), m/z: 298,1 $(M+H)^+$.



369.0

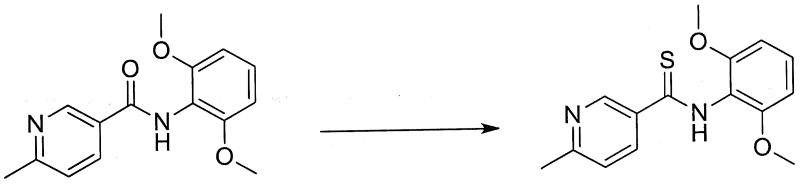
2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit, Ví dụ 369.0. Sử dụng hợp chất 369.1 và quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 368.0 tạo ra hợp chất 369.0 (50mg, 22%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8,54-8,67 (m, 2H), 7,87 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,0, 5,1 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,81 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,98-3,06 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 370.0: Điều chế 2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit.



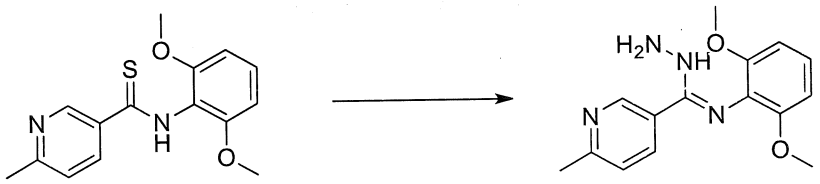
370.1

N-(2,6-đimetoxyphenyl)-6-metylnicotinamit, Ví dụ 370.1. HATU (9,6g, 25,1m-mol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa axit 6-metylnicotinic (3,1g, 22,8mmol) và TEA (9,5ml, 68,5mmol) trong DMF (76ml). Sau thời gian 3 phút, 2,6-đim-etoxyanilin (3,5g, 22,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, sau đó được chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 25% đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất 370.1 (4,2g, hiệu suất 68%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 273,2 $(M+H)^+$.



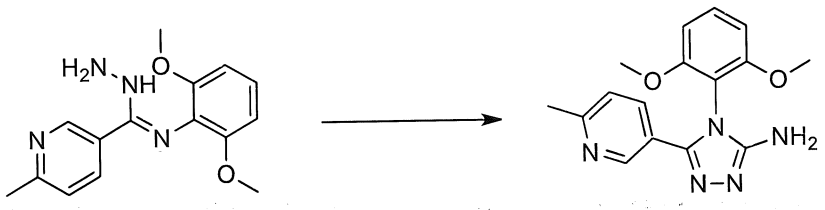
370.1 370.2

N-(2,6-đimetoxyphenyl)-6-metylpyriđin-3-carbothioamit, Ví dụ 370.2. Hexametyldisiloxan (10,7ml, 49,9mmol) và điphospho pentasulfua (694mg, 3,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 370.1 (4,2g, 15,6mmol) trong đioxan (50ml). Huyền phù đặc tạo thành được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ cho đến khi phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phân bố giữa nước và EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 370.2 (4,5g, hiệu suất 100%) ở dạng rắn màu vàng. LCMS-ESI (dương), m/z: 289,2 $(M+H)^+$.



370.2 370.3

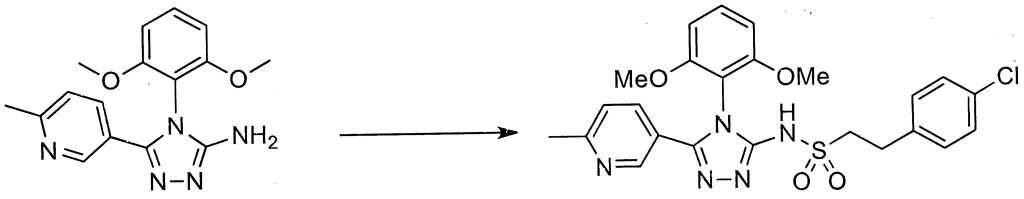
(Z)-N''-(2,6-đimetoxyphenyl)-6-metylnicotinimiđohyđrazit, Ví dụ 370.3. Dung dịch hyđrazin hyđrat (80% trọng lượng, 3,3ml, 84mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 370.2 (2,42g, 8,39mmol) trong THF (56ml). Huyền phù đặc tạo thành được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ cho đến khi phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước muối và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột nhôm oxit trung tính (rửa giải: 0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất 370.3 (1,29g, hiệu suất 54%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương), m/z: 287,2 $(M+H)^+$.



370.3 370.4

4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, Ví dụ 370.4. Dung dịch xyanogen bromua (5M, 2,70ml, 13,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 370.3 (1,29g, 4,51mmol) trong EtOH (15ml). Dung dịch màu đỏ tạo ra được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ

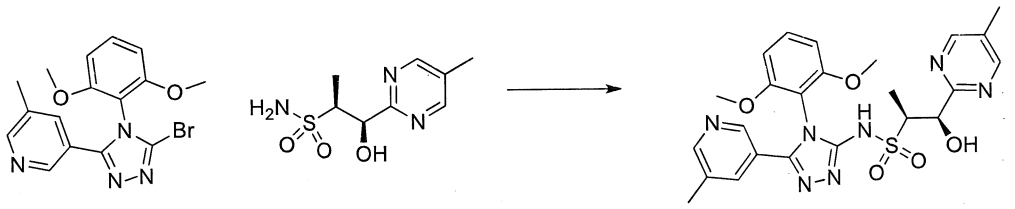
trong phòng trong thời gian 16 giờ. Phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế (cột Sunfire 5µm C18, chất rửa giải: 5% đến 40% ACN trong nước trong thời gian 35 phút khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất 370.4 (428mg, hiệu suất 31%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 312,2 $(M+H)^+$.



370.4 370.0

2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit, Ví dụ 370.0. 2-(4-clophenyl)etansulfonyl clorua (96mg, 0,40mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 370.4 (48mg, 0,15mmol) và TEA (107µl, 0,77mmol) trong DCM (15ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 ngày tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ thị đã xảy ra sự chuyển hóa một phần. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (cột Sunfire 5µm C18, chất rửa giải: 20% đến 50% ACN trong nước trong thời gian 35 phút khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất 370.0 (9,6mg, hiệu suất 12%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ: 8,53 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J*=8,5, 4,3 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,94-3,07 (m, 2H), 2,61 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 514,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 371.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

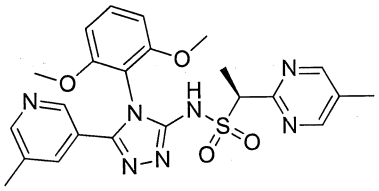


2.0 11.0 371.0

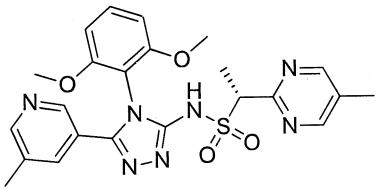
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 371.0. Hỗn hợp gồm (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, hợp chất 11.0 (253mg, 1,09mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin, hợp chất 2.0 (575mg, 1,53mmol) và đioxan (6ml) được nâng nhiệt độ lên đến 60°C tại thời điểm đó dung dịch trở thành đồng nhất. Dung dịch được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng Cs_2CO_3 (918mg, 2,82mmol) và trans-N,N'-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,35ml, 2,22mmol) triệt quang. Sau đó, dung dịch này được sục N_2 trong thời gian 10 phút và sau đó được xử lý bằng iođua đồng(I) (130mg, 0,68mmol) và khuấy trong bể dầu 80°C. Sau thời gian 3 ngày, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được lọc qua bộ lọc kiểu bơm phun và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế pha đảo trên cột Phenomenex Gemini (10 micron, C18, 110Å, Axia, 100x50mm) rửa giải ở tốc độ 90ml/phút với građien tuyến tính 10% đến 35% ACN (0,1% TFA) trong nước (0,1% TFA) trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn mong muốn được rót vào 10% Na_2CO_3/DCM và chiết bằng $CHCl_3$:iPrOH (theo tỷ lệ 9:1) để tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (hợp chất 371.0, 60mg, hiệu suất 10%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,58 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,66 (s, *J*=3,1 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,07 (br. s, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 372.0: Điều chế (1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (1S)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit.



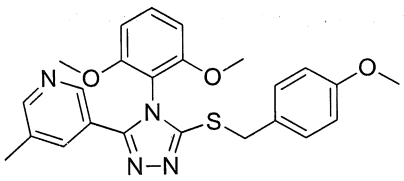
và



372.0

(1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, 372.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 371.0 tạo ra sản phẩm phụ. Các phân đoạn được rót vào 10% Na_2CO_3/DCM và chiết bằng $CHCl_3$:iPrOH (theo tỷ lệ 9:1) để tạo ra (1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit 372.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,08 (br. s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,47 (s, *J*=3,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,65 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 496,2 $(M+H)^+$.

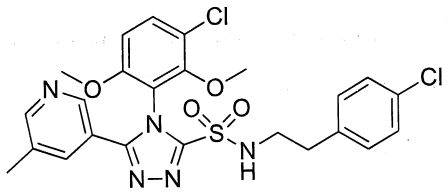
Ví dụ 373.0: Điều chế 4-(3-clo-2,6-đimetoxyphenyl)-N-(2-(4-clophenyl)etyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamit.



373.1

3-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((4-metoxybenzyl)thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin, Ví dụ 373.1. Paladi (II) axetat (11mg, 0,049mmol), (R)-(-)-1-[(S)-2-(đixyclohexylphosphino)feroxenyl]etylđi-t-butylphosphin (24,2mg, 0,044mmol, do Strem Chemicals, Inc. cung cấp), 4-metoxy-alpha-toluenthiol (0,10ml, 0,65mmol, loại kỹ thuật, 90%, do Sigma-Aldrich cung cấp) và natri tert-butoxit (2,0M trong THF 0,63ml,

1,26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin, Ví dụ 2.0 (231mg, 0,62mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (2,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 2 giờ, LC-MS thể hiện nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Các lớp EtOAc kết hợp được cô trong chân không và hấp phụ vào nút silicagel và được sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep® (12g), rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 373.1, 26mg, hiệu suất 9,42%) ở dạng dầu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,39 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,82 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,62 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 449,1 $(M+H)^+$.

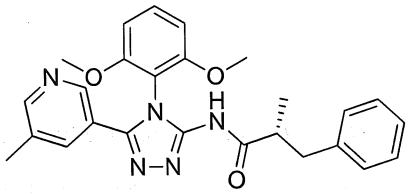


373.0

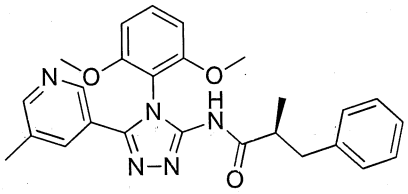
4-(3-clo-2,6-đimetoxyphenyl)-N-(2-(4-clophenyl)etyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamit, Ví dụ 373.0. 1,3-điclo-5,5-đimetylhyđantoin (25,6mg, 0,13mmol) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch ở 0°C chứa 3-(4-(2,6-đimetoxy-phenyl)-5-((4-metoxybenzyl)thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (26mg, 0,058mmol) trong hỗn hợp gồm ACN/AcOH/H_2O (0,40ml/0,015ml/0,010ml). Sau thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C, LC-MS thể hiện phản ứng chưa hoàn thành. Do đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý thêm bằng 1,3-điclo-5,5-đimetylhyđantoin (13mg) và khuấy trong bể làm lạnh bằng nước đá. Sau thời gian 45 phút, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được đưa vào DCM (3ml) và ướp lạnh trong bể nước đá. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, dung dịch $NaHCO_3$ 5% (3ml) được bổ sung từ từ vào và dung dịch được khuấy trong bể nước đá trong thời gian 15 phút. Lớp hữu cơ được tách. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2-(4-clophenyl)etylamin (8,11µl, 0,058mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và TEA (8,06µl, 0,058mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và lớp nước được chiết ngược bằng DCM (10ml). Các lớp DCM kết hợp được cô trong chân không và hấp phụ vào nút

silicagel và được sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep® (4g), rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan. Nguyên liệu này được tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo trên cột Phenomenex Luna (5 micron, Phenyl-hexyl, 100Å, 100x30mm) rửa giải với tốc độ 45ml/phút với gradien tuyến tính 10% đến 90% ACN (0,1%TFA) trong nước (0,1% TFA) trong thời gian 12 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 373.0, 12mg, 31%) ở dạng muối TFA sau khi đông khô lạnh. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,60 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,83 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 5,20 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (q, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,97 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 548,2, 550,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 374.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit.



và

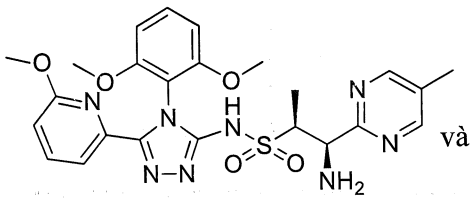
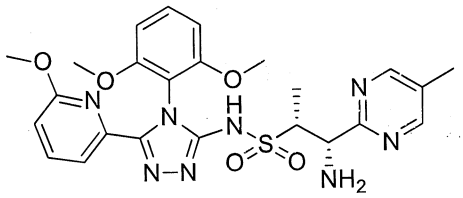


374.0

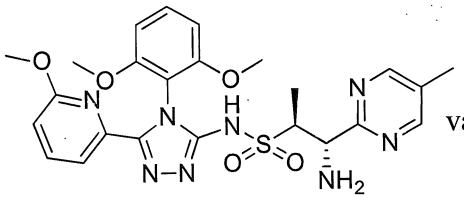
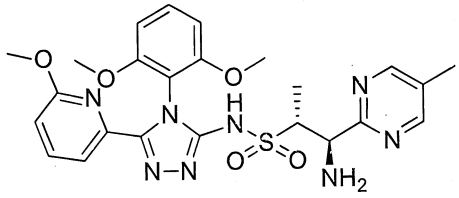
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit, Ví dụ 374.0. Hỗn hợp gồm axit (S)-2-metyl-3-phenylpropanoic và axit (R)-2-metyl-3-phenylpropanoic (100,9mg, 0,61mmol), HATU (304mg, 0,80mmol), và N,N-điisopropyletylamin (0,21ml, 1,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất theo Ví dụ 2.04 (191mg, 0,61mmol) và DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 ngày, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (10ml) và rửa bằng nước (10ml). Lớp DCM được hấp phụ vào nút silicagel và được sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep® (12g), rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất 374.0, 80mg, hiệu suất 14%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,41 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,42

(t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,11-7,25 (m, 5H), 6,63 (dd, *J*=8,5, 5,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,06 (br. s, 1H), 2,55 (dd, *J*=13,2, 8,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,08 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 458,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 375.0: Điều chế (1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


và

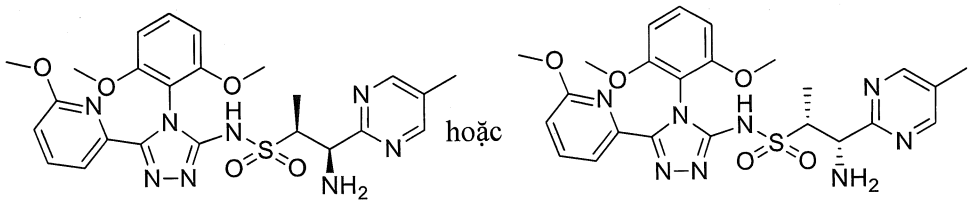

và


375.0

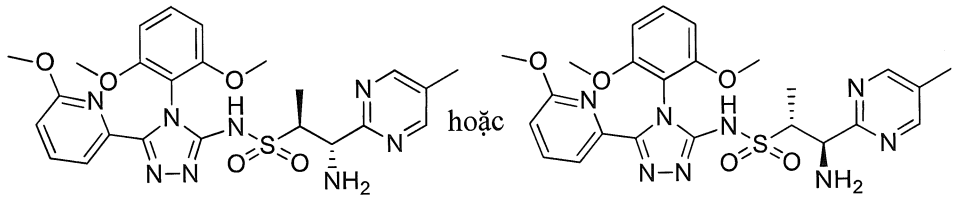
(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 375.0. Natri xyanobohyđrua (11mg, 0,175mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit (hợp chất 421.1, 90mg, 0,17mmol) và amoni axetat

(120mg, 1,55mmol) trong MeOH (0,75ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký qua siêu cột Biotage 10g, rửa giải bằng građien 0% đến 50% EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1 trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 375.0 (59mg, 0,11mmol, hiệu suất 65,4%) ở dạng rắn màu trắng.

Ví dụ 376.0: Điều chế (1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

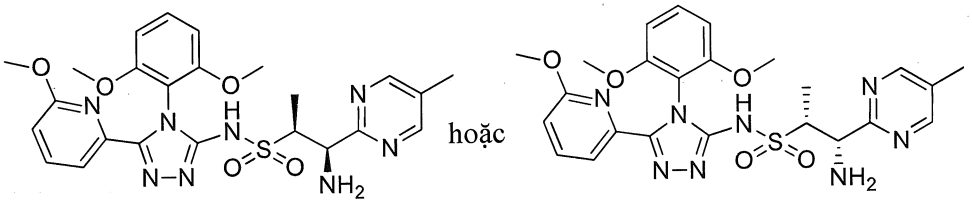


376.0

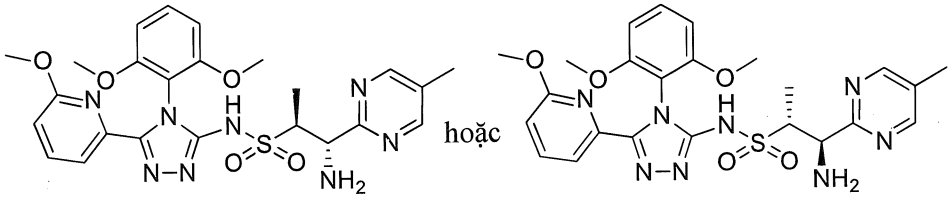
(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 376.0. Việc tinh chế không đối xứng được thực hiện đối với hỗn hợp gồm các chất đồng

phân không đối quang điều chế được theo Ví dụ 375.0. Các điều kiện là như sau: (AD-H (21x150mm sn=3242, đảo) 5um, tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=179bar (17,9MPa)) và phân phối các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 376.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 377.0: Điều chế (1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

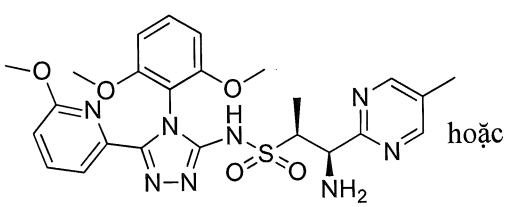


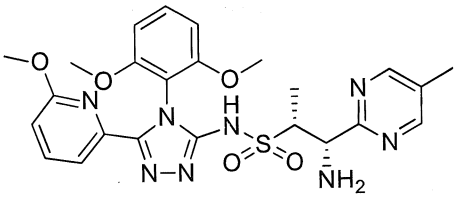
377.0

(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-

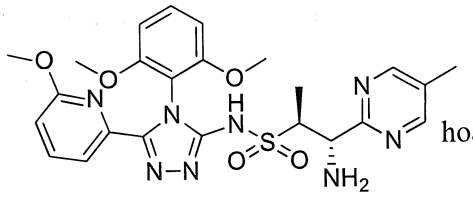
sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 377.0. Việc tinh chế không đối xứng được thực hiện đối với hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang được bộc lộ trong Ví dụ 375.0 bằng cách áp dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 376.0. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 377.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,55 (s, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,55-6,67 (m, 2H), 4,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

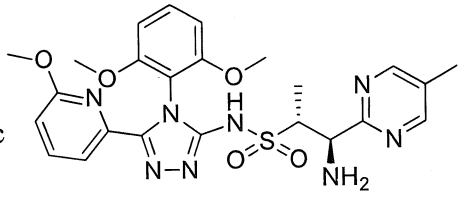
Ví dụ 378.0: Điều chế (1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.





hoặc



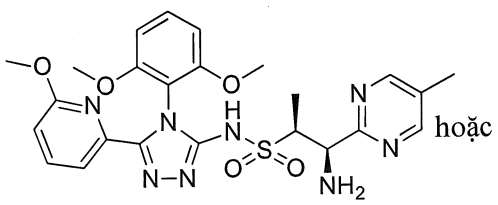


378.0

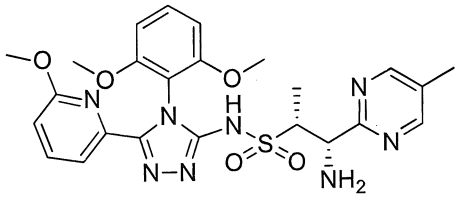
(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-

propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 378.0. Bước tinh chế không đối xứng được thực hiện đối với hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang trong Ví dụ 375.0 và tạo ra hợp chất theo Ví dụ 378.0 là pic thứ ba rửa giải ra. Các điều kiện là như sau: (AD-H (21x150mm sn=3242, đảo) 5um, tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=179bar (17,9MPa)). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=11,5, 8,4 Hz, 2H), 4,35 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

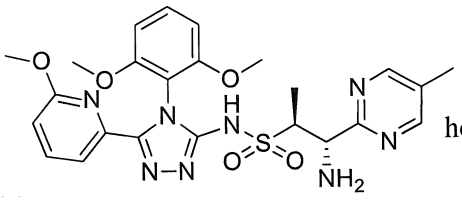
Ví dụ 379.0: Điều chế (1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



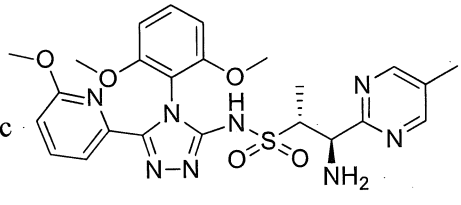
hoặc



hoặc



hoặc

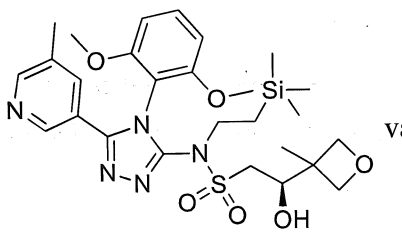


379.0

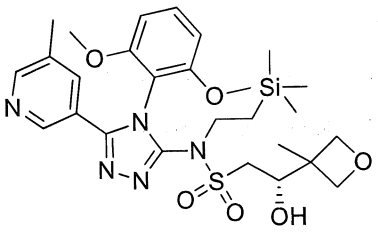
(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-

metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 379.0. Bước tinh chế không đối xứng được thực hiện đối với hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo Ví dụ 375.0 và tạo ra hợp chất theo Ví dụ 379.0 là pic thứ tư rửa giải ra. Các điều kiện là như sau: (AD-H (21x150mm sn=3242, đảo) 5um, tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=179bar (17,9MPa)). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=11,5, 8,4 Hz, 2H), 4,35 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,17-1,23 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 381.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)etansulfonamit.



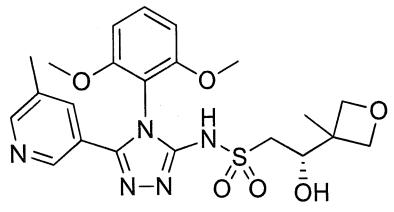
và



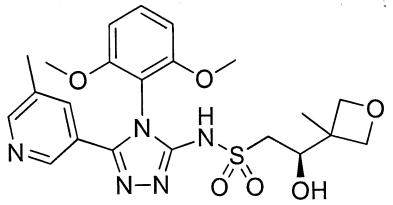
6.0 381.1

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, 381.1. Trong bình đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml, hợp chất 6.0 (0,200g, 0,41mmol) được hòa tan vào metyltetrahyđrofuran (2ml) và làm nguội trong bể nước đá khô-axeton. Sau đó, n-butyl lithi (2,5M trong hexan, 0,195ml, 0,488mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 20 phút. 3-Metyloxetan-3-carbalđehyt (0,039ml, 0,45mmol, do Advanced ChemBlocks cung cấp) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy khi bể làm lạnh từ từ hết tác dụng. Sau thời gian 5

giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước nửa bão hòa chứa amoni clorua (0,3ml) vào. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước nửa bão hòa chứa amoni clorua (10ml) và EtOAc (10ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô bằng cách cho qua thông qua khay chiết Chem Elute, rửa giải bằng EtOAc (2 x 20ml). Chất hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 70% EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1 trong hexan) để tạo ra hợp chất 381.1 (0,040g, 0,067mmol, hiệu suất 16,5%) ở dạng bột nhão màu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 590,0 $(M+H)^+$.



và

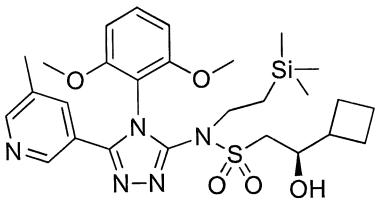


381.0

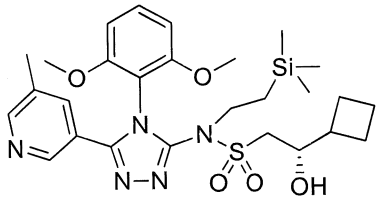
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyloxetan-3-yl)etans-ulfonamit, Ví dụ 381.0. Tris(đimetylamino)lưu huỳnh trimetylsilyl điflorua (0,035g, 0,13mmol, do SynQuest Laboratories cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 381.1 (0,038g, 0,064mmol) trong DMF (1ml) đã được khuấy. Hỗn hợp này được đặt trong khối làm nóng ở nhiệt độ 110°C và khuấy trong khí quyển N_2 trong thời gian 2 giờ. Thêm tris(đimetylamino)lưu huỳnh trimetylsilyl điflorua (0,033g, 0,12mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố giữa nước (10ml) và 10% IPA trong clorofom (10ml). Pha nước được chiết bằng 10% IPA trong clorofom (10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 50% EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1 trong DCM) và làm đông khô nhanh để thu được hợp chất 381.0 (7,4mg, 0,015mmol, hiệu suất 23%) ở dạng rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,03 (br. s., 1H), 8,52 - 8,28 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=4,9, 8,6 Hz, 2H), 4,61 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,45 (d, *J*=5,8 Hz,

1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,33 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,27 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 489,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 382.0: Điều chế (R)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-etansulfonamit.

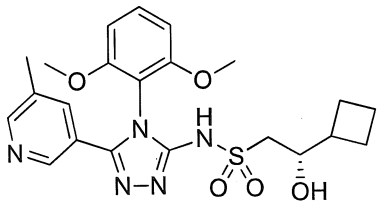


và

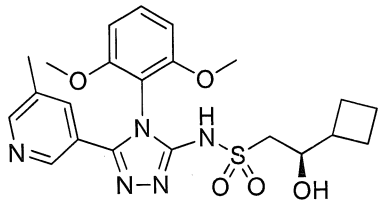


382.1

(R)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (S)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, 382.1. Chất liệu này được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 381.1, bằng cách sử dụng 1-xyclobutan-alđehyt (do Astatech, Inc. cung cấp trên thị trường). LCMS-ESI (dương) m/z: 574,0 $(M+H)^+$.



và

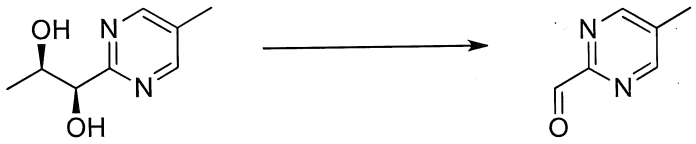


382.0

(R)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (S)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, 382.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 381.0, bằng cách sử dụng hợp chất 382.1. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 11,02 (br. s., 1H), 8,46 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=4,5, 8,5 Hz, 2H), 4,03 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s,

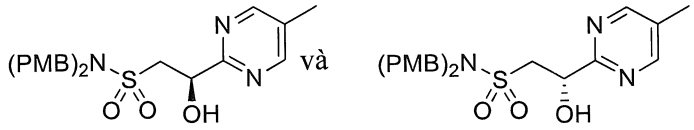
3H), 3,63 (br. s., 1H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 - 1,73 (m, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 474,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 383.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit chất triệt quang.



14.02 383.1

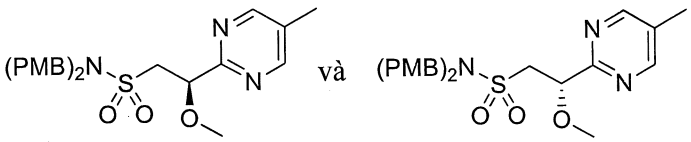
5-Metylpyrimiđin-2-carbalđehyt, Ví dụ 383.1. Bình đáy tròn loại dung tích 500ml được nạp hợp chất theo Ví dụ 14.02 (chất triệt quang, 1,50g, 8,93mmol), đioxan (60ml) và nước (15ml). Dung dịch màu vàng nhạt được làm nguội trong bể nước đá. Natri periođat (4,81g, 22,5mmol) được bổ sung vào và bể làm lạnh được loại bỏ. Sau đó, hỗn hợp màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. DCM (100ml) được bổ sung vào, và haỗn hợp này được lọc qua bánh $MgSO_4$. Bánh lọc được rửa bằng một lượng bổ sung DCM (400ml). Dịch lọc được cô và sau đó đồng sôi với toluen (2 x 10ml) để tạo ra hợp chất 383.1 (0,914g, 7,48mmol, hiệu suất 84%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 123,1 $(M+H)^+$.



383.2

(R)-2-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-2-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 383.2. Bình đáy tròn loại dung tích 250ml được nạp hợp chất 13.0 (2,50g, 7,45mmol) và THF (30ml) và làm lạnh trong bể nước đá khô-axeton cho đến khi nhiệt độ bên trong đạt đến -75°C. Sau đó, n-butyllithi (2,5M trong hexan, 3,28ml, 8,20mmol) được bổ sung vào từ từ trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -72°C trong thời gian 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy trong bể làm lạnh trong thời gian 20 phút. Hợp chất 383.1 (0,910g, 7,45mmol) trong THF (12ml) được bổ sung từ từ trong khi giữ

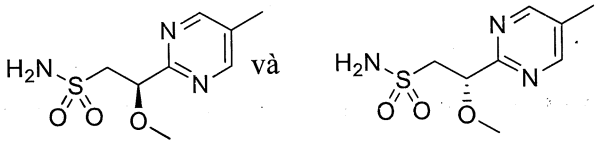
nhiệt độ bên trong thấp hơn -71°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp màu vàng được khuấy khi bể làm lạnh từ từ hết tác dụng và nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 2ml dung dịch NH_4Cl bão hòa và sau đó được phân bố giữa dung dịch nước nửa bão hòa chứa amoni clorua (50ml) và EtOAc (20ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (40ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50ml) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách cho qua thông qua khay chiết Chem Elute rửa giải bằng EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 50% EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1 trong hexan) để tạo ra hợp chất 383.2 (1,45g, 3,17mmol, hiệu suất 43%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 457,9 $(M+H)^+$.



383.3

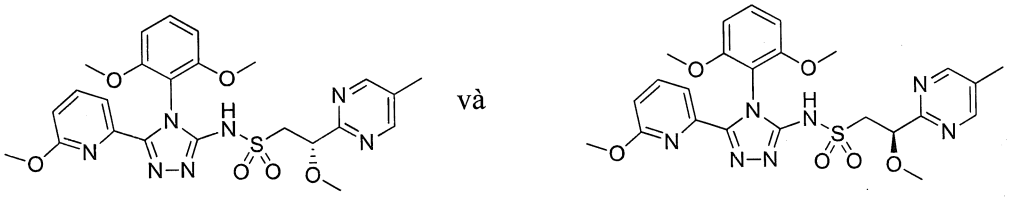
(R)-2-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-2-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 383.3. Bình đáy tròn loại dung tích 250ml được nạp hợp chất 383.2 (1,44g, 3,15mmol) và metyltetrahyđrofuran (40ml) để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá khô-axeton. Khi nhiệt độ bên trong đạt đến -71°C, KHMDS (1,0M trong THF, 3,46ml, 3,46mmol) được bổ sung từ từ vào trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -69°C trong thời gian 8 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong bể làm lạnh để ấm đến -65°C. Metyl triflometansulfonat (Matrix Scientific, 0,520ml, 4,72mmol) được bổ sung từ từ vào sao cho nhiệt độ bên trong thấp hơn -64°C trong thời gian 8 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng -67-68°C trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung 30ml dung dịch NH_4Cl nửa bão hòa vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. EtOAc (20ml) được bổ sung vào, và các lớp được tách. Pha nước được chiết bằng EtOAc (20ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (70ml) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (70ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 60% EtOAc trong hexan). Phân đoạn đã trộn này được tinh chế lại bằng cột sắc ký trên

silicagel (građien 0% đến 50% axeton/hexan) để tạo ra hợp chất 383.3 (0,225g, 0,48mmol, hiệu suất 15%) ở dạng dầu trong. LCMS-ESI (dương) m/z: 471,9 $(M+H)^+$.



383.4

(R)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit Ví dụ 383.4: Bình đếm nhấp nháy loại dung tích 20ml được nạp hợp chất 383.3 (0,224g, 0,48mmol), anisol (do Aldrich cung cấp, 0,20ml, 1,83mmol) và DCM (1ml). TFA (1,0ml, 13mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Thêm TFA (0,5ml) được bổ sung vào, và việc khuấy ở nhiệt độ trong phòng tiếp tục thêm trong thời gian 3,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (građien 0% đến 50% EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong DCM) để tạo ra hợp chất 383.4 (0,081g, 0,35mmol, hiệu suất 74%) ở dạng bột nhão trong. LCMS-ESI (dương) m/z: 232,0 $(M+H)^+$.

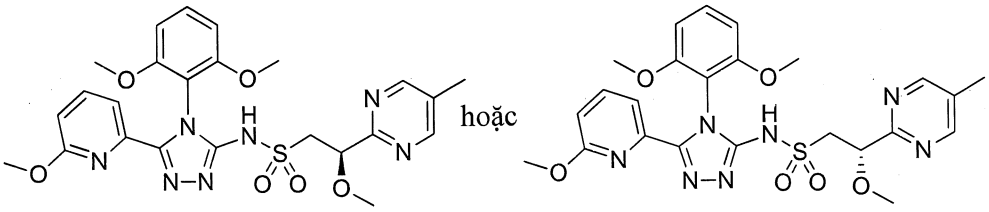


383.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 383.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 383.4 (0,080g, 0,35mmol), hợp chất 1.0 (0,0685g, 0,351mmol) và 6-metoxypicolinohyđrazit (do Adesis, Inc cung cấp, 0,060g, 0,36mmol). Việc điều chế này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 383.0 (0,0723g, 0,13mmol, hiệu suất 53%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,27 (br. s., 1H), 8,61 (s, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,3, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (d,

J=8,5 Hz, 2H), 4,94 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,64-3,85 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

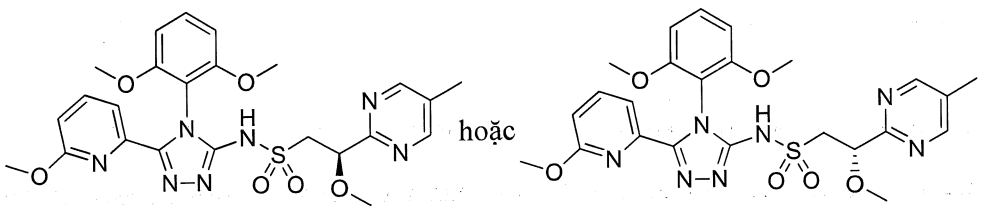
Ví dụ 384.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit.



384.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 384.0. Hợp chất theo Ví dụ 383.0 được tách theo phương pháp sắc ký SFC (Chiralpak AS-H 21,2 x 250mm, 30% MeOH (20mM NH_3) trong CO_2, lưu tốc ở nhiệt độ 70ml/phút) để phân phối hai chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất theo Ví dụ 384.0 là pic đầu tiên rửa giải ra: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,94 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,71-3,73 (m, 6H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 541,9 $(M+H)^+$.

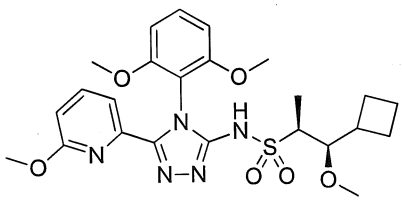
Ví dụ 385.0: Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit.



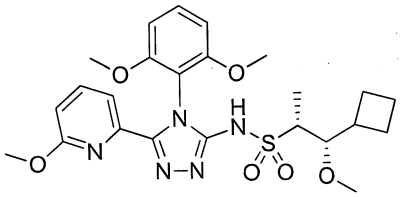
385.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 385.0. Hợp chất theo Ví dụ 383.0 được tách theo phương pháp sắc ký SFC (Chiralpak AS-H 21,2 x 250mm, 30% MeOH (20mM NH_3) trong CO_2, Lưu tốc ở nhiệt độ 70ml/phút) để phân phối hai chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất theo Ví dụ 385.0 là pic thứ hai rửa giải ra: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (s, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=1,5, 7,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,94 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Không quan sát thấy được một proton. LCMS-ESI (dương) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

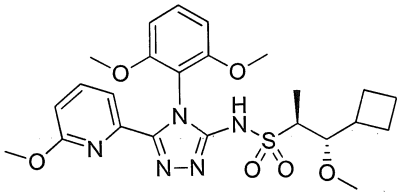
Ví dụ 386.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



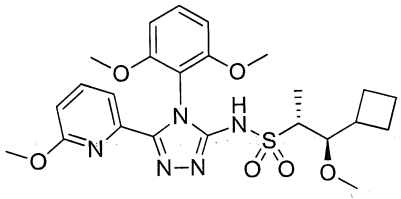
và



hoặc



và

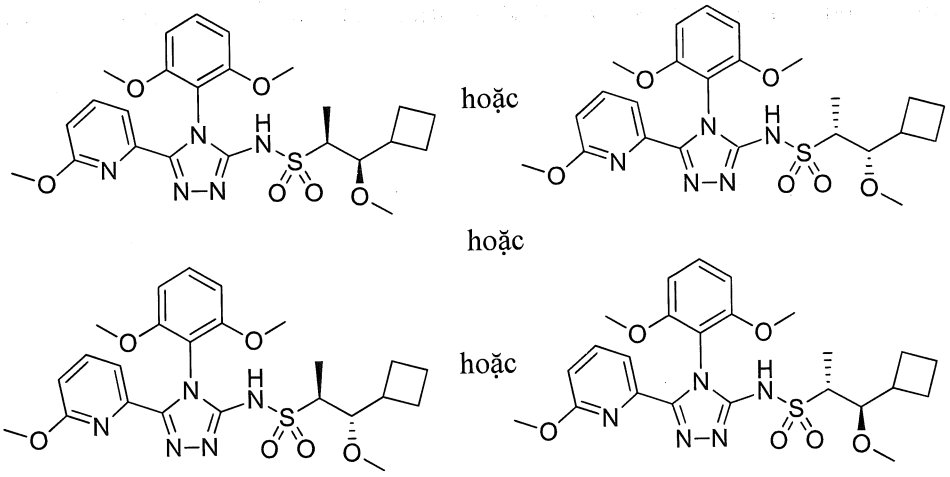


386.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-

yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 386.0. Hợp chất theo Ví dụ 386.0 điều chế được theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 3.18 và 24.0. Cách này phân phối hợp chất theo Ví dụ 386.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 10,92 (br. s., 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,2, 1,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,5, 4,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (dd, *J*=7,1, 3,1 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,72 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 1,88-2,14 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 387.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

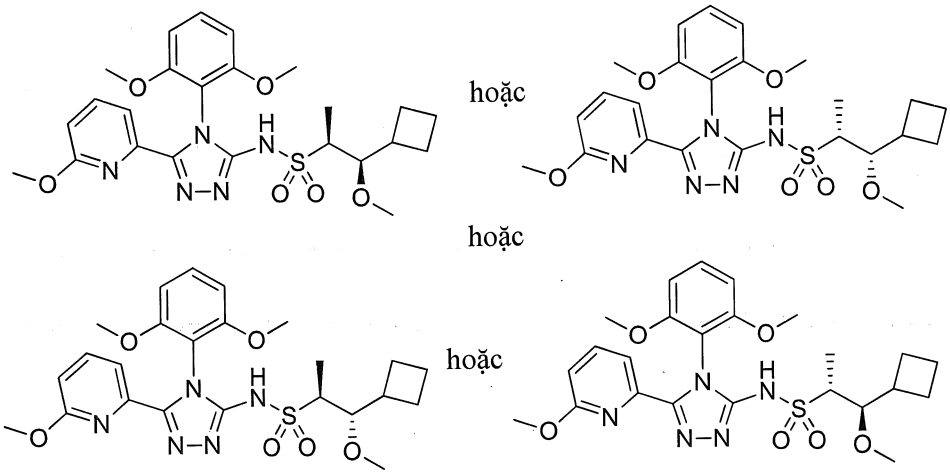


387.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 387.0. Hợp chất theo Ví dụ 386.0 được tinh chế theo phương pháp SFC không đối xứng (OX, 21mm x 15cm, 5mm, 40% MeOH với 20mM NH_3 60% cacbon đioxit, F=70ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Pic rửa giải ra đầu tiên được quy cho hợp chất theo Ví dụ 387.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10,96 (br. s., 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=2,3, 6,9 Hz, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (dd, *J*=3,1, 7,1 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,15 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 388.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

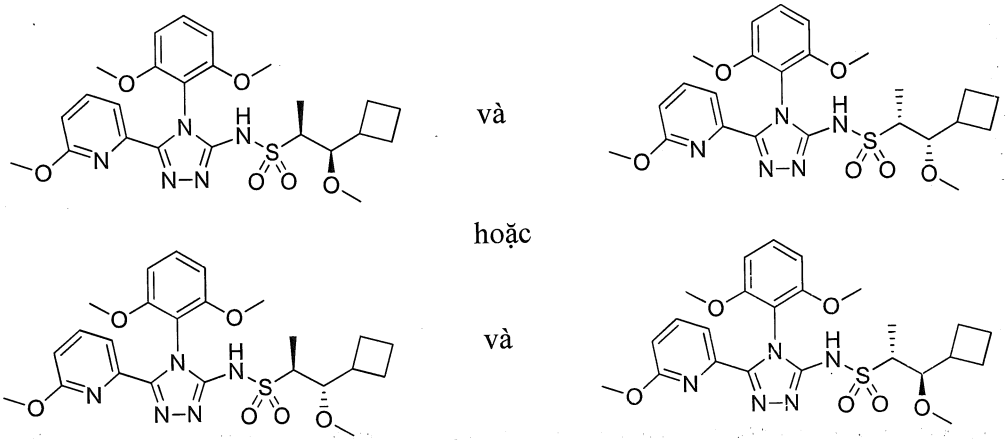


388.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 388.0. Hợp chất theo Ví dụ 386.0 được tinh chế theo phương pháp SFC không đối xứng (OX, 21mm x 15cm, 5mm, 40% MeOH với 20mM NH_3 60% cacbon đioxit, F=70ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 388.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 10,96 (br. s., 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,33 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=2,2, 6,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=4,6, 8,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (t, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (dd, *J*=3,1, 7,2 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 389.0: Điều chế (1R, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

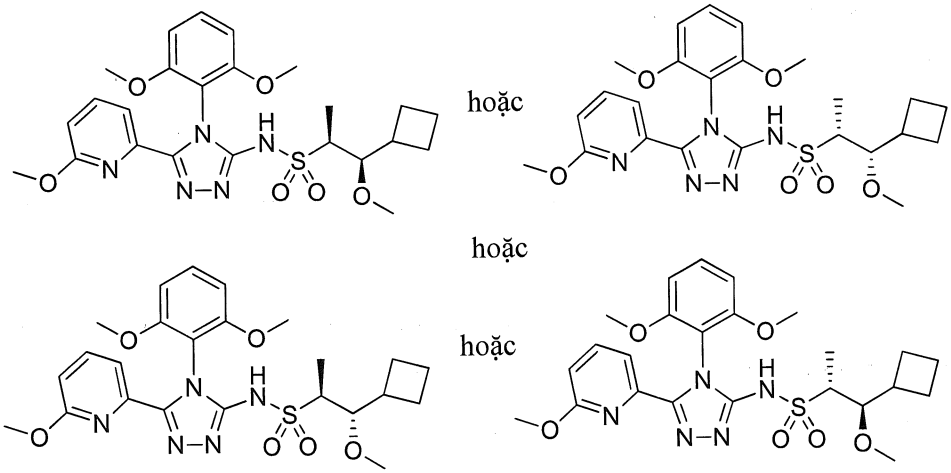


389.0

(1R, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R, 2R)-1-xyclobutyl-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 389.0. Hợp chất nêu ở đề mục 389.0 được điều chế theo cách tương tự cách nêu trong Ví dụ 386.0 bắt đầu từ hợp chất 24.02. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 10,99 (br. s., 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=2,0, 7,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J*=1,5, 8,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,69 (m, 5H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 390.0: Điều chế (1R, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

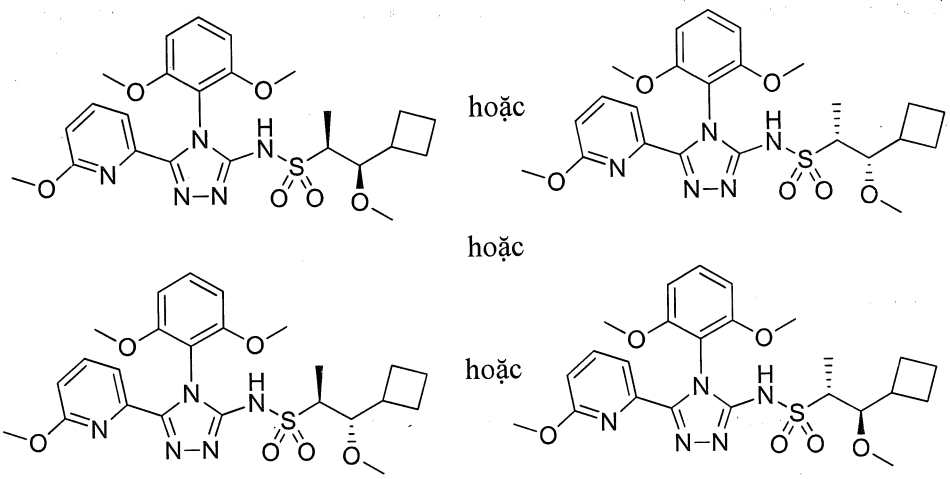


390.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 390.0. Hợp chất theo Ví dụ 389.0 được tinh chế theo phương pháp SFC không đối xứng (OX, 21mm x 15cm, 5mm, 50% MeOH với 20mM NH_3 50% cacbon đioxit, F=70ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh, pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 390.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 11,01 (br. s., 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=2,2, 6,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J*=1,5, 8,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,67 (m, 5H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 391.0: Điều chế (1R, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S, 2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R, 2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

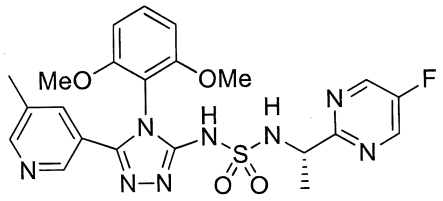


391.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 391.0. Hợp chất theo Ví dụ 389.0 được tinh chế theo phương pháp SFC không đối xứng (OX, 21mm x 15cm, 5mm, 50% MeOH với 20mM NH_3 50% cacbon đioxit, F=70ml/phút) để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh, pic được rửa giải thứ hai là hợp chất theo Ví dụ 391.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ: 11,54 - 10,52 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (dd, *J*=2,2, 7,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J*=1,5, 8,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (dq, *J*=1,5, 7,1 Hz, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 2,00 - 1,70 (m, 5H), 1,27 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 518,0 $(M+H)^+$.

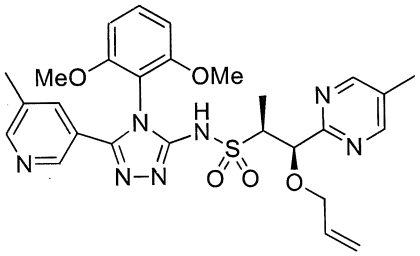
Ví dụ 392.0: Điều chế (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etan-1-sulfamit.



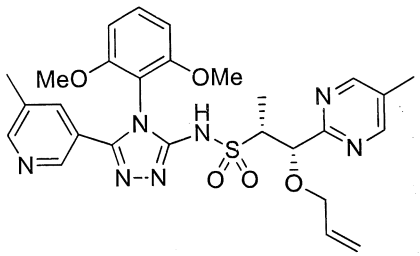
392.0

(S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etan-1-sulfamit, Ví dụ 392.0. Theo quy trình nêu trong Ví dụ B, hợp chất 17.0 (75mg, 0,34mmol) và hợp chất 2.0 (105mg, 0,28mmol) được liên hợp. Sau khi tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, bước tinh chế bổ sung theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn phi bất đối xứng được thực hiện để tạo ra hợp chất 392.0 (1,3mg, hiệu suất 1%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ: 8,66 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*=8,2, 6,1 Hz, 2H), 4,67 (q, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 515,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 393.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

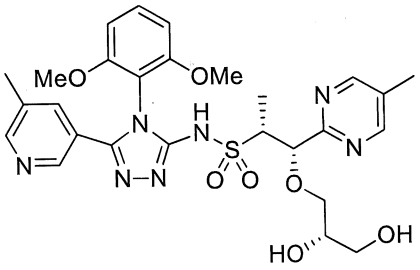


và

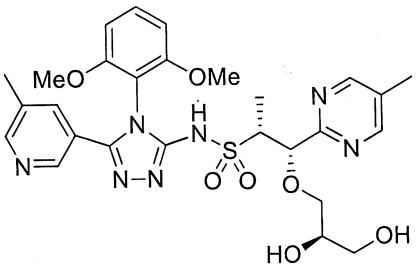


393.1

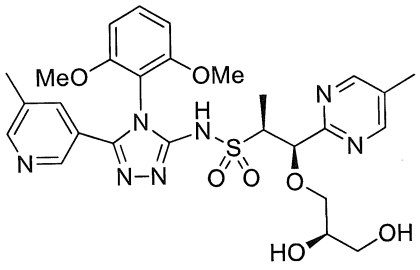
(1S,2R)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 393.1. Theo quy trình nêu trong Ví dụ B, hợp chất 25.0 (370mg, 1,36mmol) và hợp chất 2.0 (715mg, 1,91mmol) được liên hợp để tạo ra hợp chất 393.1 (553mg, hiệu suất 72%) ở dạng rắn màu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 566,0 $(M+H)^+$.



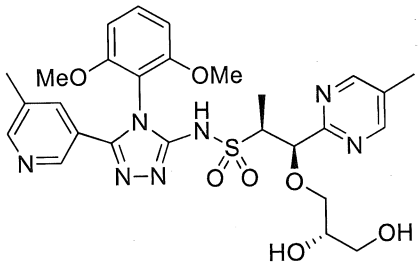
và



và



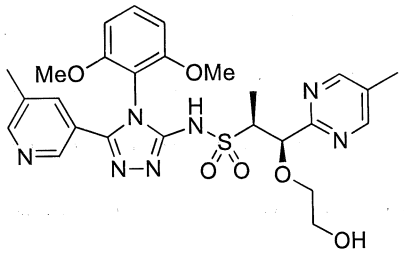
và



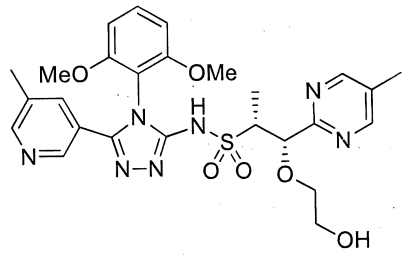
393.2

(1S,2R)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((S)-2,3-

đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 393.2. Osmi tetroxit (4% trọng lượng dung dịch nước (286µl, 0,05mmol)) và 4-metylmorpholin-N-oxit (384mg, 3,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 393.1 (530mg, 0,94mmol) trong hỗn hợp gồm axeton (11,4ml) và nước (4ml). Huyền phù đặc màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 23,5 giờ và sau đó được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ axeton. Cặn trong nước được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 5% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 393.2 (451mg, hiệu suất 81%) ở dạng rắn màu nâu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 599,9 $(M+H)^+$.



và

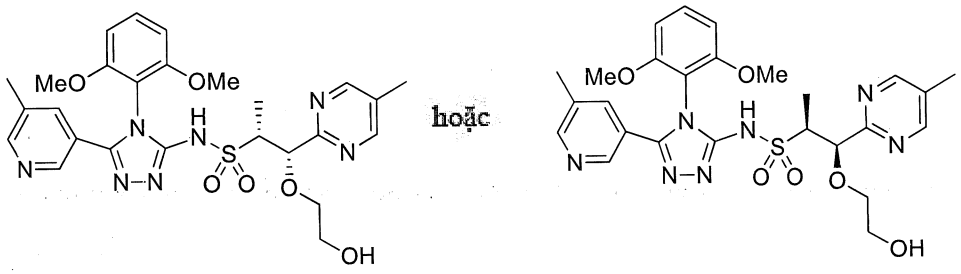


393.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 393.0. Natri periođat (539mg, 2,52mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 393.2 (540mg, 0,90mmol) trong hỗn hợp gồm THF (12ml) và nước (4ml). Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ và sau đó được lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ các dung môi hữu cơ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. Natri bohyđrua (153mg, 4,05mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa alđehyt thu được bằng cách đó trong MeOH (15ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ và sau đó thêm natri bohyđrua (306mg, 9,10mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 1,3 giờ

nữa ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N (20ml). Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ MeOH, sau đó được chiết bằng DCM (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang 393.0 (220mg, hiệu suất 43%) ở dạng rắn màu trắng.

Ví dụ 394.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

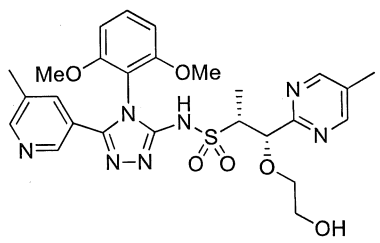


394.0

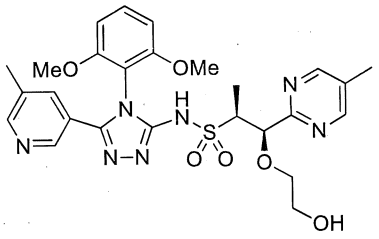
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 394.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn hợp chất 393.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Chiralpak ASH, 250x30mm, 5uM, 30% MeOH ở tốc độ 120ml/phút, 274nm. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 394.0 (108,5mg): ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,22 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,32 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,68 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H),1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 395.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit

hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



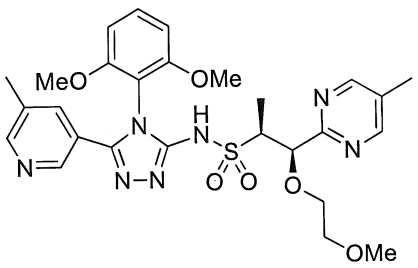
hoặc



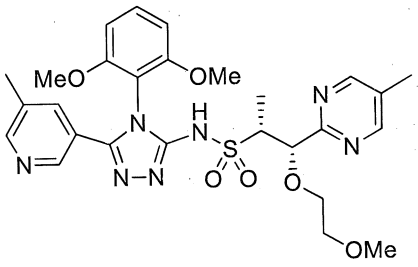
395.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 395.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn hợp chất 393.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh như được mô tả trong Ví dụ 394.0. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 395.0 (111mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,24 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,57-6,66 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H),1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 396.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

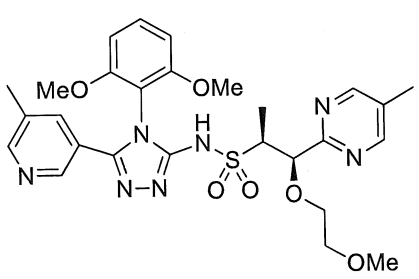


396.0

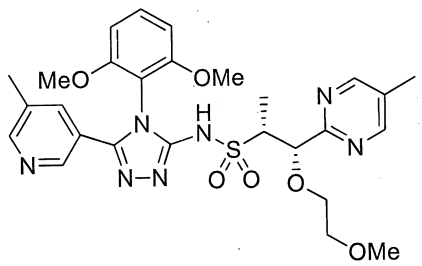
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 396.0. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1,0M trong THF (218µl, 0,22mmol)) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa hợp chất 394.0 (59mg, 0,10mmol) trong THF (3,2ml). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến -35°C và khuấy trong thời gian 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và metyl triflometansulfonat (12µl, 0,11mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 25 phút và sau đó thêm metyl triflometansulfonat (6µl, 0,05mmol) được bổ sung vào. Sau 15 phút nữa ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước (7ml) theo tỷ lệ 2,5:1 và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 13% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất 396.0 (23,7mg, hiệu suất 39%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,71 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J*=9,4 Hz, 2H), 5,13 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,65 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 397.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

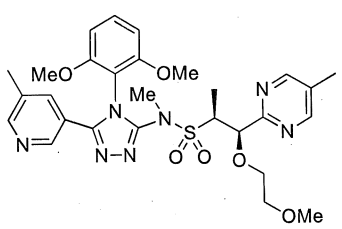
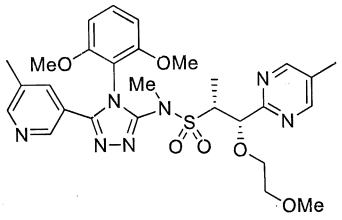
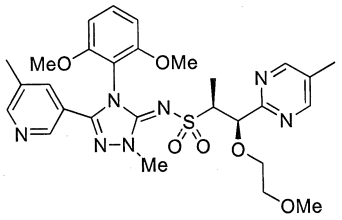
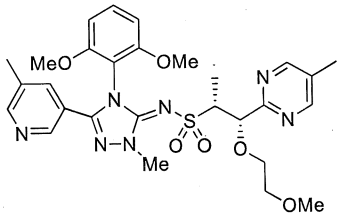


397.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 397.0. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong THF (151µl, 0,15mmol)) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa hợp chất 395.0 (40,9mg, 0,07mmol) trong THF (3ml). Sau khi khuấy trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến -35°C và khuấy thêm trong thời gian 7 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và metyl triflometansulfonat (9µl, 0,08mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2,25 giờ và sau đó metyl triflometansulfonat (3µl, 0,03mmol) được bổ sung thêm vào. Sau thời gian 60 phút nữa ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước theo tỷ lệ 2,5:1 (7ml) và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 8% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra sản phẩm ban đầu. Sau đó, sản phẩm ban đầu được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế (cột Luna 5µm C18, chất rửa giải: 20% đến 60% ACN trong nước trong thời gian 40 phút khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất 397.0 (16,5mg, hiệu suất 39%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,72 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J*=8,6, 3,9 Hz, 2H), 5,19 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 398.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-N-metyl-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-N-metyl-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

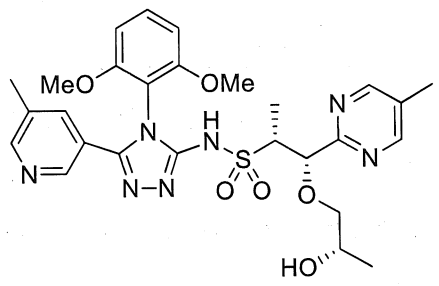

hoặc

hoặc

hoặc


398.0

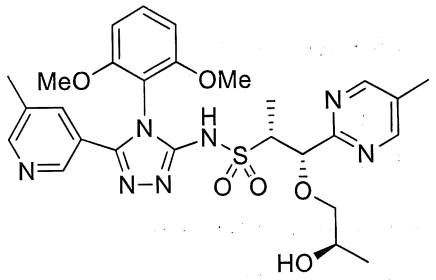
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-N-metyl-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-N-metyl-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (-1S,2R,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 398.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 397.0 tạo ra sản phẩm phụ là hợp chất 398.0 (12,5mg, hiệu suất 29%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J*=15,1, 8,6 Hz, 2H), 4,90 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,41-3,57 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 399.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-

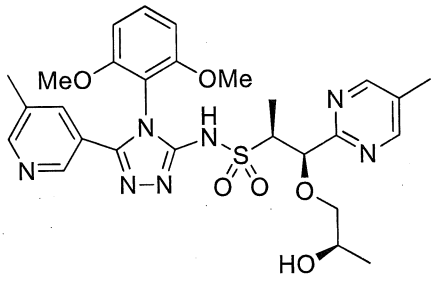
(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



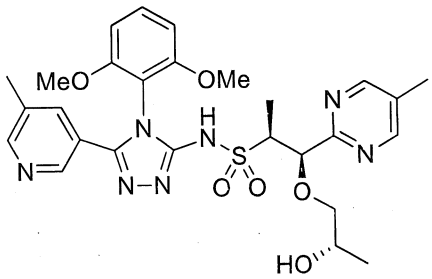
và



và



và

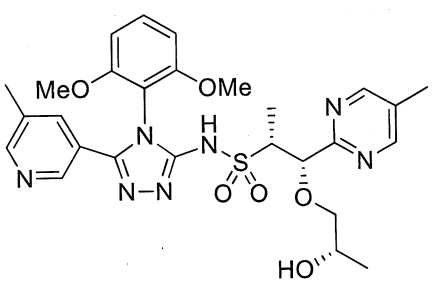


399.0

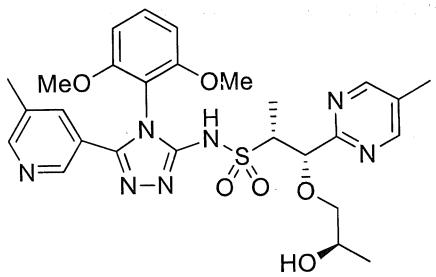
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxy-propoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 399.0. Natri periođat (684mg, 3,20mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 393.2 (685mg, 1,14mmol) trong hỗn hợp gồm THF (15ml) và nước (5ml). Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút và sau đó được lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ các dung môi hữu cơ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu trắng. Metylmagie bromua (dung dịch 1,4M trong hỗn hợp gồm toluen/THF theo tỷ lệ 3:1 (3,26ml, 4,6mmol)) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa alđehyt trong THF (40ml). Dung dịch màu vàng thu được được

khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và khuấy thêm trong thời gian 1,75 giờ nữa. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50ml), và sau đó được chiết bằng clorofom (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 12% MeOH trong DCM trong thời gian 40 phút) để tạo ra sản phẩm rượu ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang 399.0, (157mg, hiệu suất 24%).

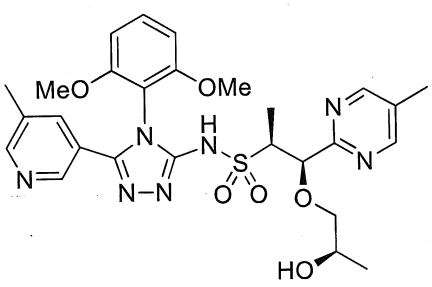
Ví dụ 400.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



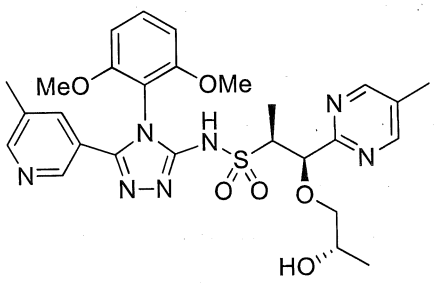
hoặc



hoặc



hoặc

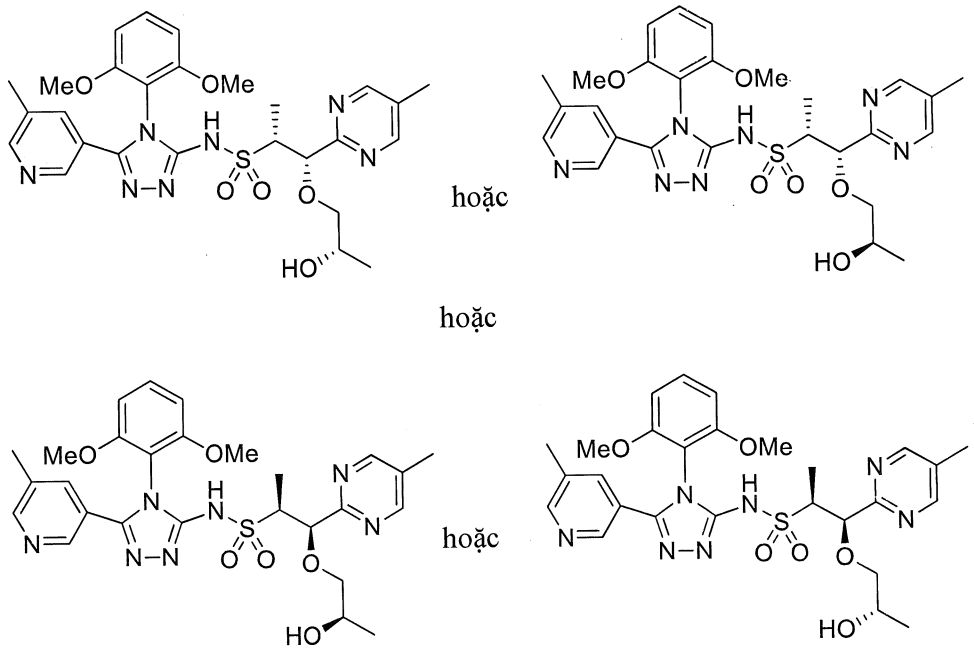


400.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (-

1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 400.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn được thực hiện đối với hợp chất 399.0 để tách cả bốn chất đồng phân thành phẩm. Mẫu được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế. Nhiều bước tinh chế là cần thiết để tách tất cả các chất đồng phân như đã được bộc lộ. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương pháp tinh chế sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 399.0 trên AD-H ở 213bar (21,3Mpa) để tạo ra ba pic rửa giải ra. Pic thứ ba rửa giải ra được tinh chế lại theo phương pháp tinh chế sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn trên cột OX-H ở 186bar (18,6Mpa) để phân giảil hai chất đồng phân lập thể cuối cùng. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 400.0 (6,3mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,87-4,03 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, *J*=10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,24 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 401.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

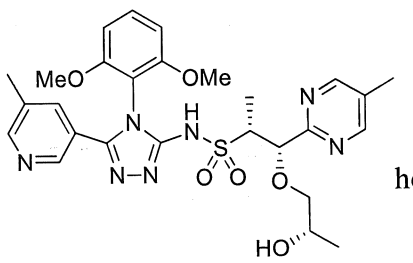


401.0

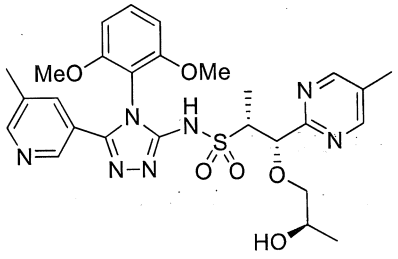
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (-1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 401.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 399.0 được thực hiện để tách cả bốn chất đồng phân đối ảnh thành phẩm như được mô tả trong Ví dụ 400.0. Pic được rửa giải ra thứ hai là hợp chất theo Ví dụ 401.0 (29mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,32 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,46 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,6 Hz, 1,0 Hz, 2H), 5,27 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 3,74-3,94 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,11 (t, *J*=9,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 402.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-

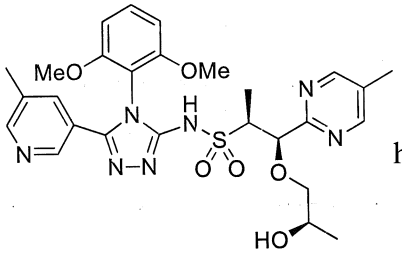
triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



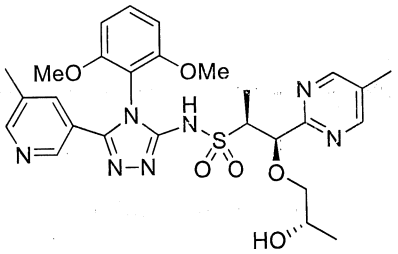
hoặc



hoặc



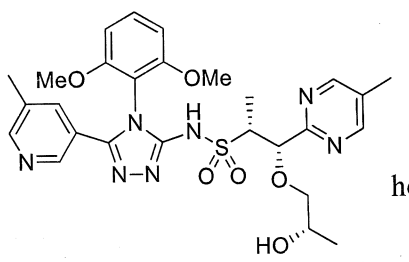
hoặc



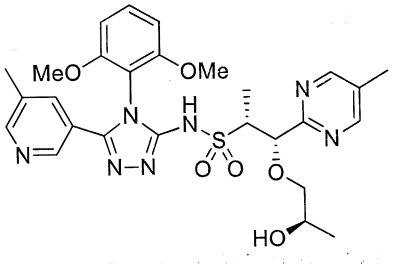
402.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (-1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 402.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 399.0 được thực hiện để tách cả bốn chất đồng phân đối ảnh thành phẩm như được mô tả trong Ví dụ 400.0. Pic thứ ba rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 402.0 (5,1mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 3,88-4,05 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (dd, *J*=10,6, 2,2 Hz, 1H), 3,24 (t, *J*=9,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

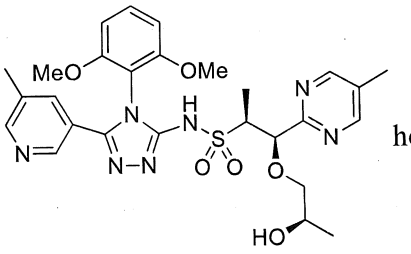
Ví dụ 403.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



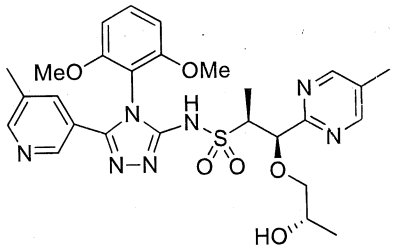
hoặc



hoặc



hoặc

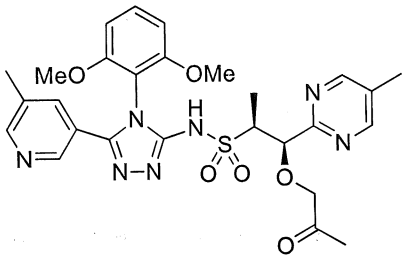


403.0

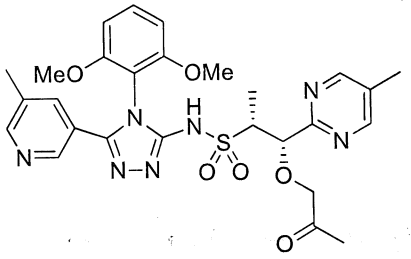
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 403.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 399.0 được thực hiện để tách cả bốn chất đồng phân đối ảnh thành phẩm như được mô tả trong Ví dụ 400.0. Pic thứ tư rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 403.0 (25,3mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,31 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,46 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,72 (br. s.,

1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,27 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 3,74-3,94 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,11 (t, *J*=9,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 404.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

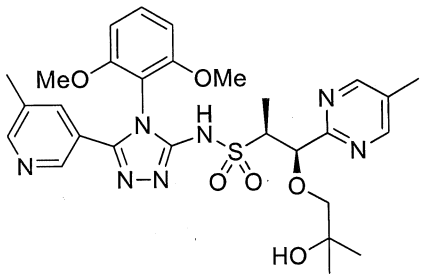


và

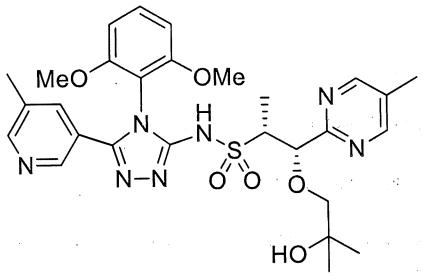


404.1

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-(2-oxopropoxy)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-(2-oxopropoxy)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 404.1. Periođinan Dess-Martin (335mg, 0,79mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm hợp chất 399.0 (57,7mg, 0,10mmol) trong DCM (5ml). Dung dịch không màu tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,25 giờ và sau đó được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa dung dịch (10ml) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10ml) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 7 phút và sau đó được chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết DCM phân hạng đến 12% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất 404.1 (39,3mg, hiệu suất 68%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 582,0 $(M+H)^+$.



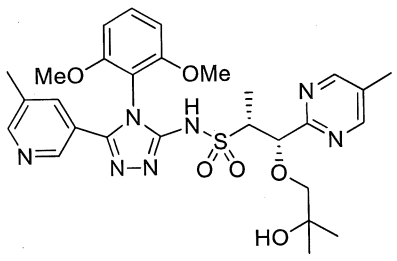
và



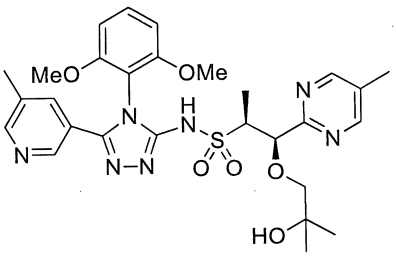
404.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 404.0. Metylmagie bromua (dung dịch 1,4M trong toluen/THF theo tỷ lệ 3:1 (290µl, 0,41mmol)) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa hợp chất 404.1 (39,3mg, 0,07mmol) trong THF (15ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 7,25 giờ và sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10ml). Hỗn hợp thu được được chiết bằng clorofom (4X), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 1% đến 12% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang 404.0 (20,3mg, hiệu suất 50%) ở dạng rắn màu trắng.

Ví dụ 405.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



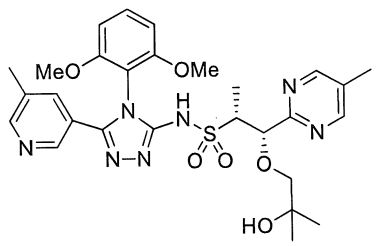
hoặc



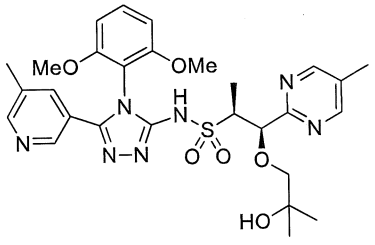
405.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 405.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn 404.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 405.0 (6,0mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,27 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,88 (qd, *J*=6,9, 2,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 406.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

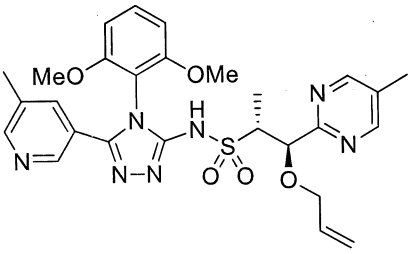


406.0

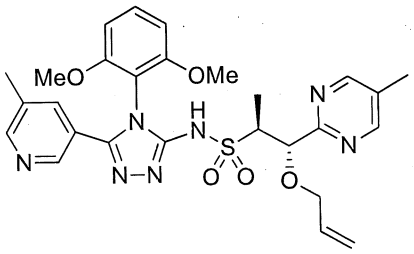
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 406.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn 404.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Pic thứ hai rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 406.0 (7,0mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,28 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,88 (qd, *J*=6,9, 2,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38-3,52 (m, 2H),), 2,32 (s, 3H),

2,30 (s, 3H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 407.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

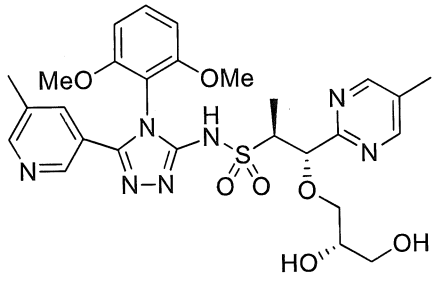


và

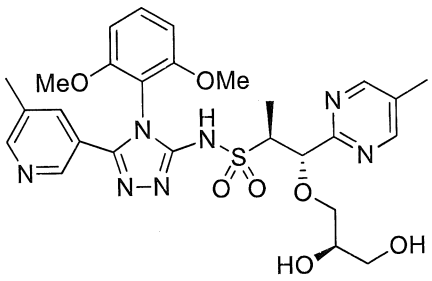


407.1

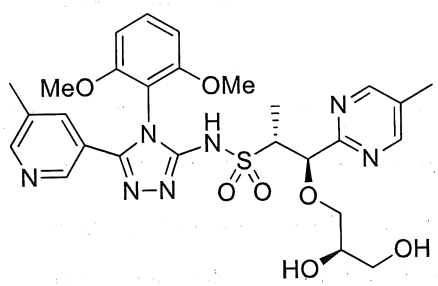
(1S,2S)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 407.1. Theo quy trình nêu trong Ví dụ B, hợp chất 26.0 (391mg, 1,44mmol) và hợp chất 2.0 (757mg, 2,02mmol) được liên hợp để tạo ra hợp chất 407.1 (600mg, hiệu suất 74%) ở dạng rắn màu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 566,0 $(M+H)^+$.



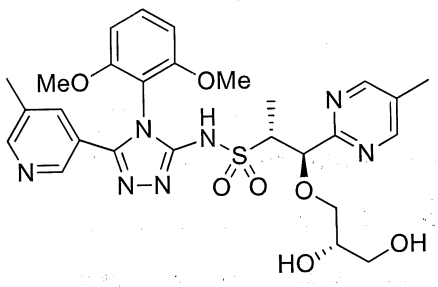
và



và

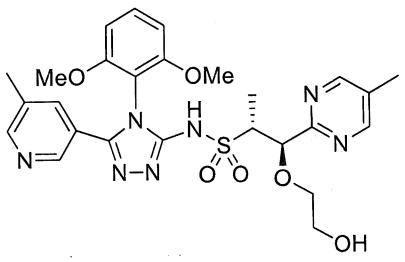


và

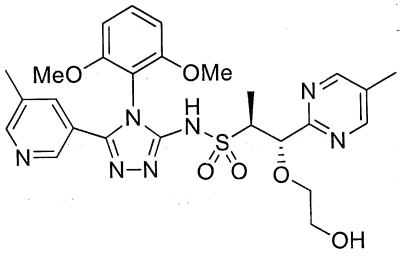


407.2

(1S,2S)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 407.2. Osmi tetroxit (4% trọng lượng dung dịch nước (389µl, 0,06mmol)) và 4-metylmorpholin-N-oxit (435mg, 3,71mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 407.1 (600mg, 1,06mmol) trong hỗn hợp gồm axeton (12ml) và nước (4ml). Huyền phù đặc màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 28 giờ và sau đó được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ axeton. Cặn trong nước được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (7X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 407.2 (505mg, hiệu suất 79%) ở dạng rắn màu nâu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 599,9 $(M+H)^+$.



và

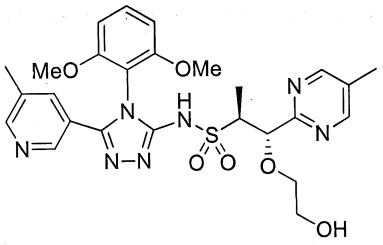


407.0

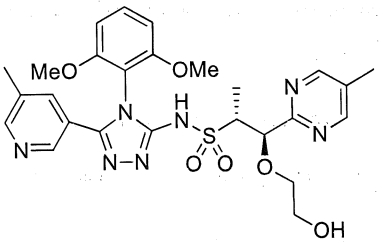
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 407.0. Natri periođat (199mg, 0,93mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 407.2 (199mg, 0,33mmol) trong hỗn hợp gồm THF (6ml) và nước (2ml). Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được

lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ các dung môi hữu cơ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu vàng. Natri bohyđrua (126mg, 3,32mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa alđehyt trong MeOH (6ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 35 phút và sau đó được tôi bằng dung dịch HCl 1N (7ml). Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ MeOH, và sau đó được chiết bằng DCM (5X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 40 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang 407.0 (115mg, hiệu suất 61%) ở dạng rắn màu trắng đục.

Ví dụ 408.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

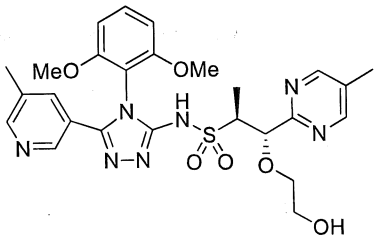


408.0

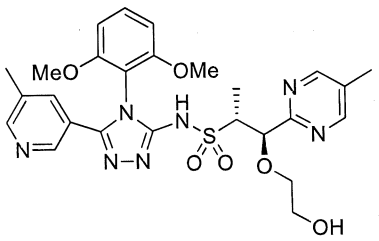
(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 408.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 407.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 408.0 (41mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,78 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,63 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 4,75 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43-3,61 (m,

4H), 2,34 (d, *J*=8,4 Hz, 6H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 409.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



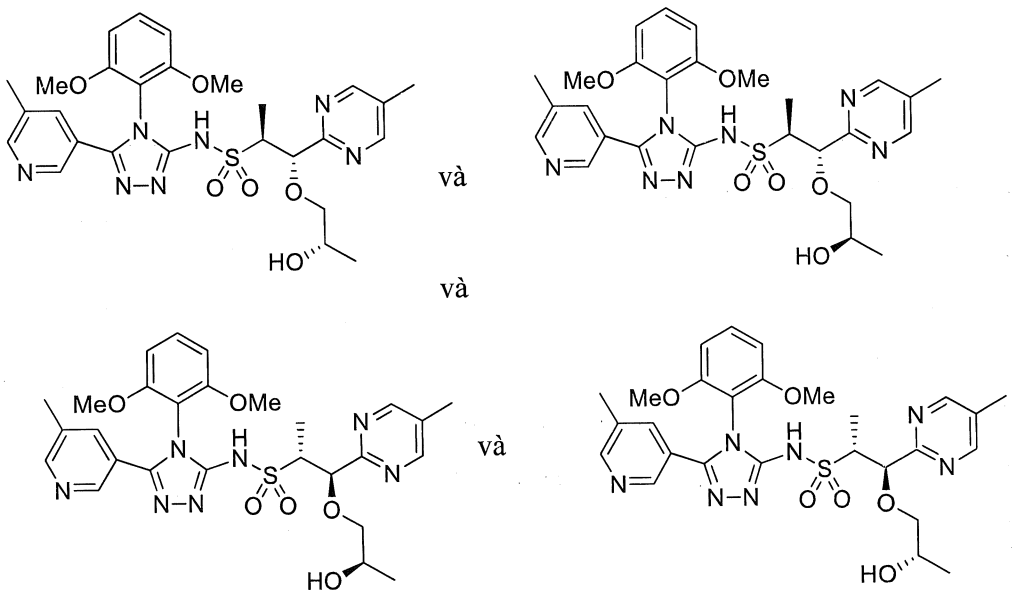
hoặc



409.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 409.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 407.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 409.0 (32mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 11,79 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,63 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 4,75 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,60 (m, 4H), 2,35 (d, *J*=6,2 Hz, 6H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,0 $(M+H)^+$.

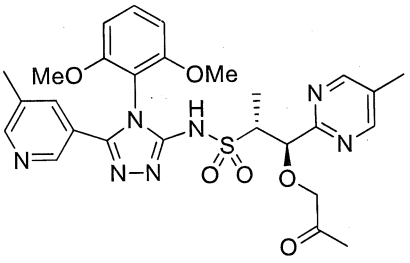
Ví dụ 410.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



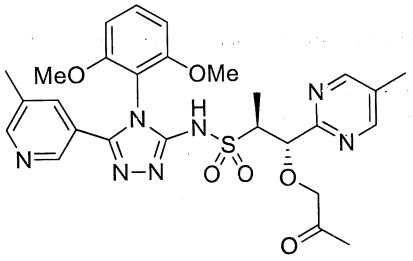
410.1

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((R)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-((S)-2-hyđroxypropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 410.1. Natri periođat (281mg, 1,31mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 407.2 (281mg, 0,47mmol) trong hỗn hợp gồm THF (6ml) và nước (2ml). Huyền phù đặc màu rám nâu tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 55 phút và sau đó được lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần để loại bỏ các dung môi hữu cơ và tiếp đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. Metylmagie bromua (dung dịch 1,4M trong toluen/THF theo tỷ lệ 3:1 (838µl, 1,17mmol)) được bổ sung qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa alđehyt trong THF (12ml). Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 70 phút và sau đó được để ấm đến 0°C và khuấy thêm trong thời gian 50 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và thêm metylmagie bromua (dung dịch 1,4M trong toluen/THF theo tỷ lệ 3:1 (670µl, 0,94mmol)) và THF (5ml) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng này được để ấm

đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong thời gian 15 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (30ml) và chiết bằng clorofom (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 410.1 (140mg, hiệu suất 51%) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

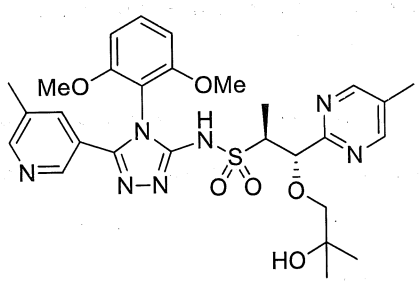


và

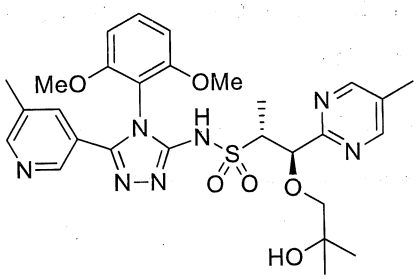


410.2

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-(2-oxopropoxy)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-(2-oxopropoxy)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 410.2. Periođinan Dess-Martin (416mg, 0,98mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 410.1 (140mg, 0,19mmol) trong DCM (9ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ và sau đó được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (5ml) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5ml) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó được chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 410.2 (112mg, hiệu suất 100%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 581,9 $(M+H)^+$.



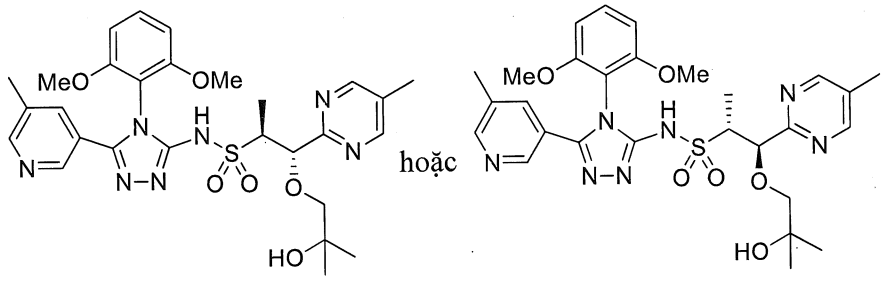
và



410.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 410.0. Metylmagie bromua (dung dịch 1,4M trong toluen/THF theo tỷ lệ 3:1 (550µl, 0,77mmol)) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa hợp chất 410.2 (112mg, 0,19mmol) trong THF (20ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 4,25 giờ và sau đó được để ấm đến 0°C và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong thời gian 7 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20ml) và chiết bằng clorofom (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 1% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang 410.0 (27,5mg, hiệu suất 24%) ở dạng rắn màu trắng.

Ví dụ 411.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

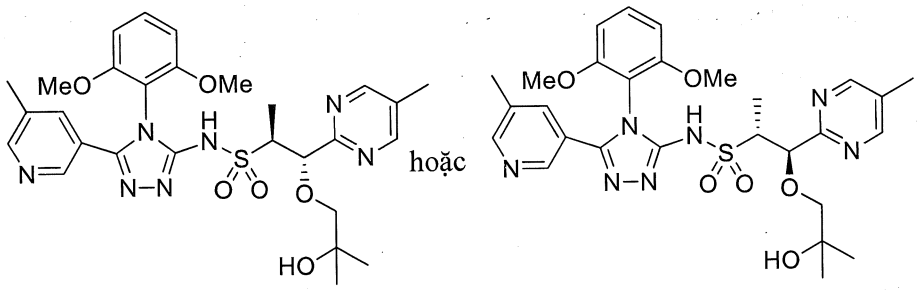


411.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 411.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp

chất 410.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh trong Ví dụ 410.0. Chiralpak ADH (250x20mm), 20% EtOH, 70ml/phút, 274nm. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 411.0 (6,8mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J*=16,2, 8,2 Hz, 2H), 4,77 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,18 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,13 (d, *J*=6,3 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

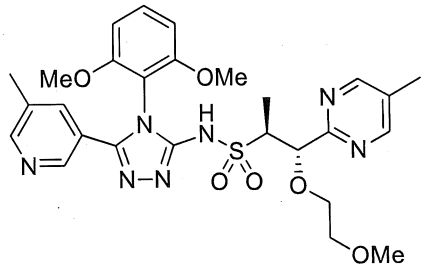
Ví dụ 412.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



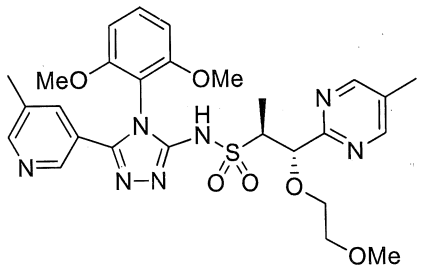
412.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 412.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 410.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh như được mô tả trong Ví dụ 411.0. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 412.0 (7,8mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,63 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,74 (br. s., 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=16,1, 8,3 Hz, 2H), 4,77 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,18 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,35 (d, *J*=5,5 Hz, 6H), 1,23 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,13 (d, *J*=6,1 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 413.0: Điều chế 1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



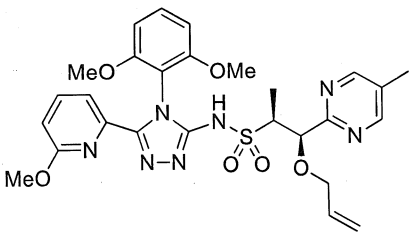
hoặc



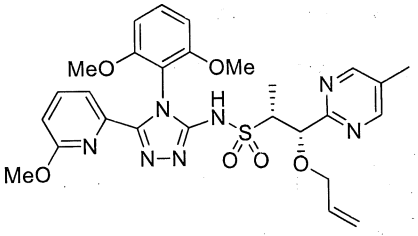
413.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 413.0. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1,0M trong THF (29µl, 0,03mmol)) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C chứa hợp chất 408.0 (7,3mg, 0,013mmol) trong THF (2,6ml). Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến -35°C và khuấy thêm trong thời gian 7 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và metyl triflometansulfonat (2,3µl, 0,02mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2,75 giờ và sau đó được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước (7ml) và chiết bằng DCM (3X) theo tỷ lệ 2,5:1. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế (cột Luna 5µm C18, chất rửa giải: 20% đến 60% ACN trong nước trong thời gian 35 phút khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất 413.0 (3,9mg, hiệu suất 52%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,69 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=19,2, 8,4 Hz, 2H), 4,86 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 584,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 414.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

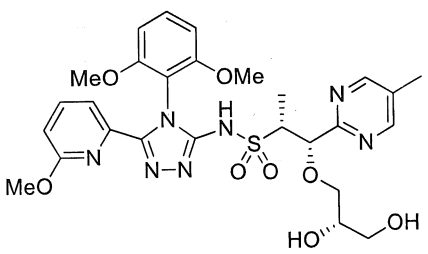


và

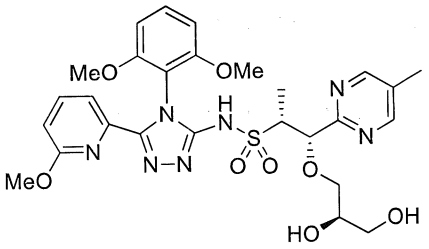


414.1

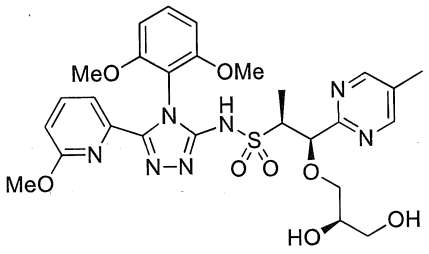
(1S,2R)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(alyloxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 414.1. Theo quy trình nêu trong Ví dụ A, hợp chất 25.0 (209mg, 0,77mmol), 6-metoxypicolino hyđrazit (135mg, 0,81mmol) và hợp chất theo Ví dụ 1.0 (152mg, 0,79mmol) được liên hợp để tạo ra hợp chất 414.1 (234mg, hiệu suất 52%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 582,2 $(M+H)^+$.



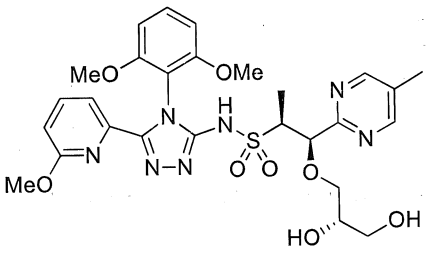
và



và



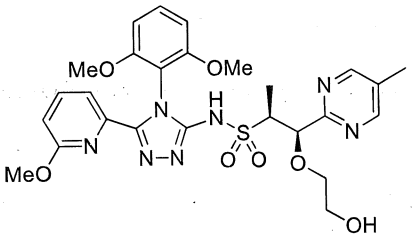
và



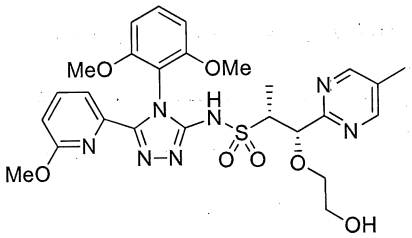
414.2

(1S,2R)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-

2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 414.2. Lượng xúc tác của osmi tetroxit và 4-metylmorpholin-N-oxit rắn (165mg, 1,41mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 414.1 (234mg, 0,40mmol) trong hỗn hợp gồm axeton (9ml) và nước (3ml). Dung dịch màu nâu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 26 giờ và sau đó được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ axeton. Cặn trong nước được pha loãng bằng nước và chiết bằng clorofom (5X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 3% đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 414.2 (116mg, hiệu suất 37%) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 616,1 $(M+H)^+$.



và

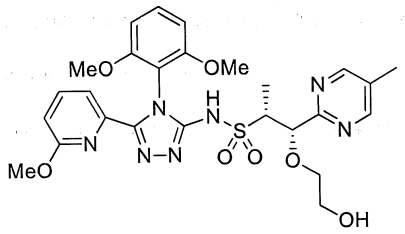


414.0

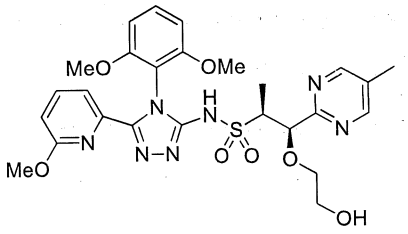
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 414.0. Natri periođat (133mg, 0,62mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 414.2 (116mg, 0,17mmol) trong hỗn hợp gồm THF (6ml) và nước (2ml). Huyền phù đặc màu trắng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ và sau đó được lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ các dung môi hữu cơ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu trắng. Natri bohyđrua (52mg, 1,37mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa alđehyt trong MeOH (5ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí.

Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó thêm natri bohyđrua (117mg, 3,08mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy thêm trong thời gian 40 phút nữa ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N (8ml). Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ MeOH, và sau đó được chiết bằng DCM (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 12% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra sản phẩm rượu triệt quang 414.0 (71mg, hiệu suất 71%) ở dạng rắn màu trắng.

Ví dụ 415.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

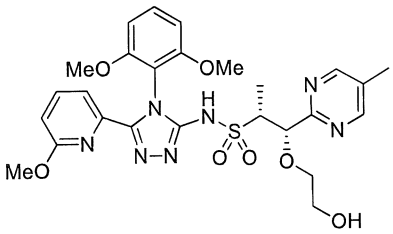


415.0

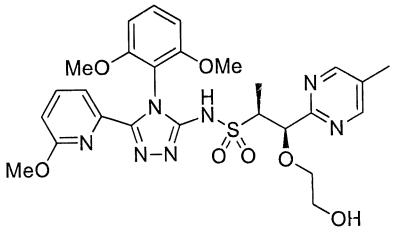
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 415.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn 414.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh. Phương pháp SFC điều chế #1: Cột: Chiralpak AS-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 67:33, A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 213bar (21,3MPa), Phương pháp SFC điều chế #2 (tinh chế lại phân đoạn pic 1): Cột: Whelk O-1 (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 70:30, A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp nằm trong khoảng 165 đến 172 bar. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 415.0 (22,8mg): ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,65 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,57-6,64 (m, 2H), 5,35 (d, *J*=2,3

Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,75 (m, 3H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 416.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



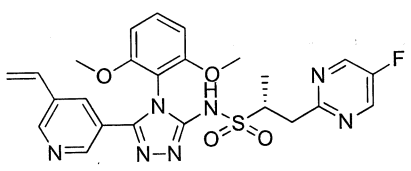
hoặc



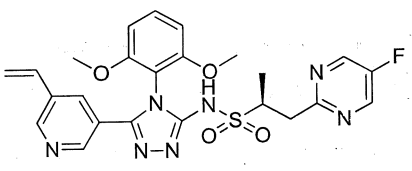
416.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 416.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn đối với hợp chất 414.0 được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân đối ảnh như được mô tả trong Ví dụ 415.0. Pic thứ hai được rửa giải ra là hợp chất theo Ví dụ 416.0 (27,3mg). ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J*=7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,57-6,64 (m, 2H), 5,36 (br. s., 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 3H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,28 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 417.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



và

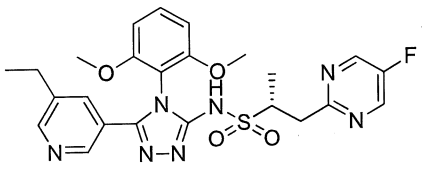


417.0

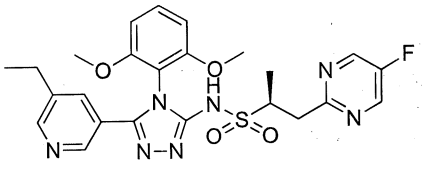
(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit,

Ví dụ 417.0. Bình đáy tròn loại dung tích 10ml được nạp hợp chất 146.0 (0,231g, 0,40mmol), pinacol este của axit vinylboronic (0,143ml, 0,80mmol, do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), trixyclohexylphosphin (0,022g, 0,080mmol, do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0,037g, 0,040mmol, do Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) và nạp đầy lại bằng argon. 1,4-đioxan (3ml) và dung dịch nước kali phosphat 1,3M (0,922ml, 1,198mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng bằng bơm phun. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được đun nóng ở nhiệt độ 90°C và được kiểm soát theo phương pháp TLC và LC-MS. Sau thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc và làm khô trên $MgSO_4$. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 417.0, (0,106g, 0,20mmol, hiệu suất 50%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (br. s., 1H), 8,54 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,55 - 6,72 (m, 3H), 5,73 (d, *J*=17,61 Hz, 1H), 5,44 (d, *J*=10,96 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J*=9,88, 6,65, 4,40 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dd, *J*=14,87, 4,69 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 525,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 418.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



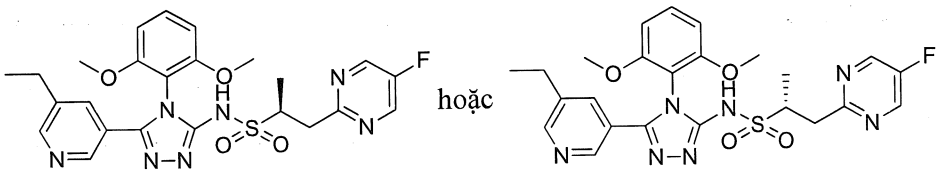
và



418.0

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 418.0. Hợp chất 417.0 (0,065g, 0,12mmol) và paladi trên than hoạt tính (0,013g, 6,18μmol) (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào bình đáy tròn. Hỗn hợp gồm EtOH (2,5ml) và DCM (2,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trong khí quyển H_2. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua bộ lọc kiểu bơm phun (Whatman 0,45μm PTFE với GMF). Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 418.0 (0,034g, 0,064mmol, hiệu suất 52%). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 419.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

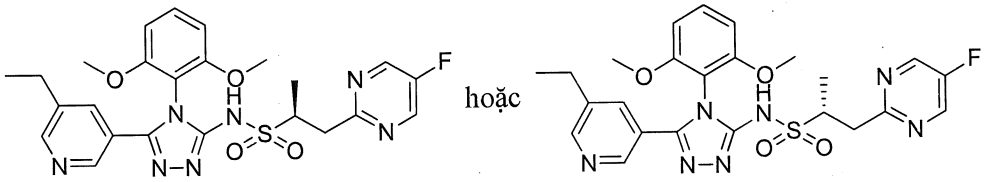


419.0

(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 419.0. Hợp chất triệt quang 418.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 250 x 21mm trên Thar 80 với 18g/phút MeOH (+ 20mM NH_3) + 37g/phút CO_2, 33% đồng dung môi ở 55g/phút. Nhiệt độ = 24°C; áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 215nm; thể tích phun = 0,2ml chứa 20mg mẫu được hòa tan trong 4ml MeOH (25% DCM). Thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra ở các điều kiện này. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,59 (t, *J*=2,15

Hz, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,46 Hz, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (d, *J*=3,72 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,61 (q, *J*=7,63 Hz, 2H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=7,63 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

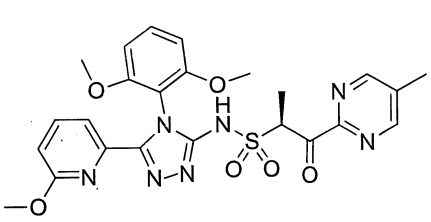
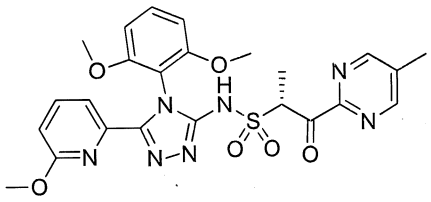
Ví dụ 420.0: Điều chế (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



420.0

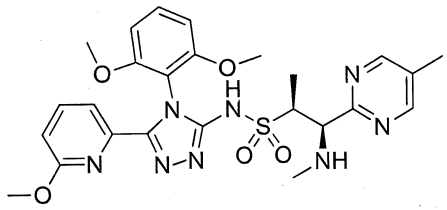
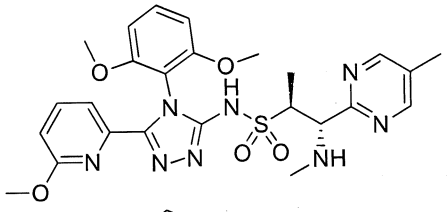
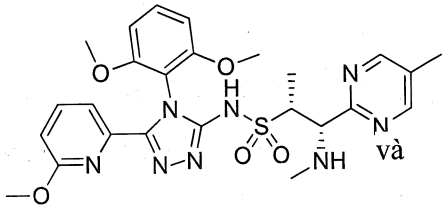
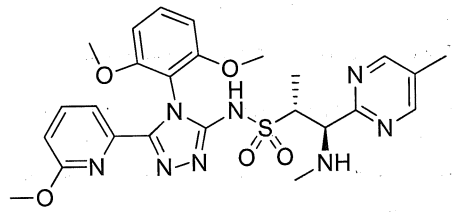
(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 420.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 418.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 419.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 2H), 8,39 - 8,48 (m, 2H), 7,59 (t, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,51 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,51, 0,88 Hz, 2H), 3,81 (ddd, *J*=9,88, 6,75, 4,30 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (d, *J*=4,50 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,77, 9,88 Hz, 1H), 2,61 (q, *J*=7,76 Hz, 2H), 1,32 (d, *J*=6,85 Hz, 3H), 1,15 (t, *J*=7,63 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 527,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 421.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


421.1

(S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 421.1. Theo quy trình chung đã nêu trong Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 19.0, 1.0, và 3.18 phân phối hợp chất 421.1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67-8,76 (m, 2H), 7,47 (dd, *J*=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,56-6,68 (m, 3H), 6,43-6,54 (m, 1H), 4,41 (q, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát thấy được một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

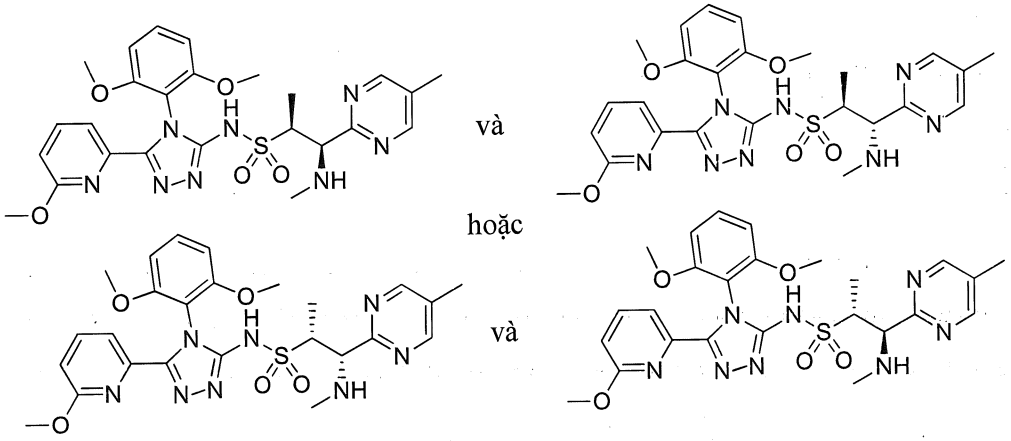

và

và

và


421.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 421.0. Metylamin (0,30ml, 2,86mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), 2 giọt

AcOH, và natri boroxyanohyđrua (0,040g, 0,61mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 421.1 (0,150g, 0,278mmol) trong MeOH (2,0ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 18 giờ. Natri triaxetoxybohyđrua (0,120g, 0,57mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và phản ứng được làm tăng nhiệt độ trong thời gian 18 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được phân bố giữa EtOAc (60ml) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó 421.0 được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 4% MeOH trong DCM) để thu được hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 422.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

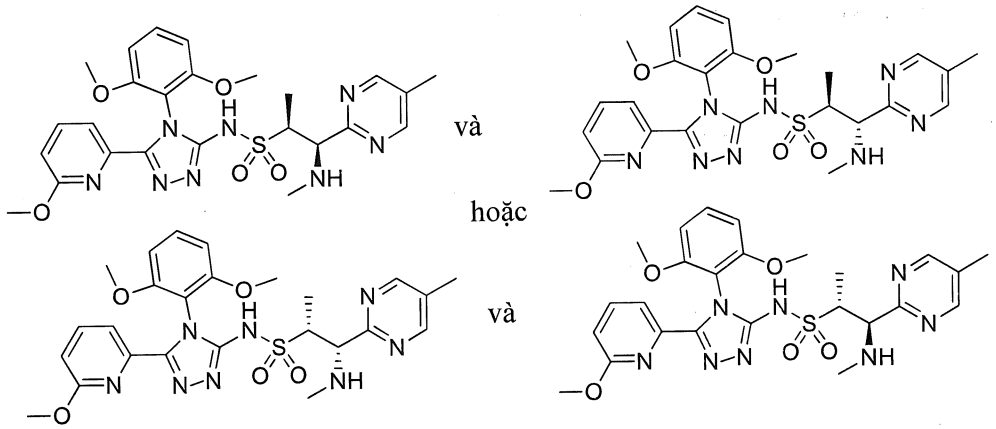


422.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-

metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 422.0. Như được mô tả trong Ví dụ 421.0, các chất đồng phân không đối quang được tách theo phương pháp tinh chế silicagel để tạo ra chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên mà là hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,5, 4,7 Hz, 2H), 4,55 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (qd, *J*=7,1, 3,0 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,31 (d, *J*=2,6 Hz, 6H), 1,29 (s, 3H). Không quan sát thấy hai proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 423.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

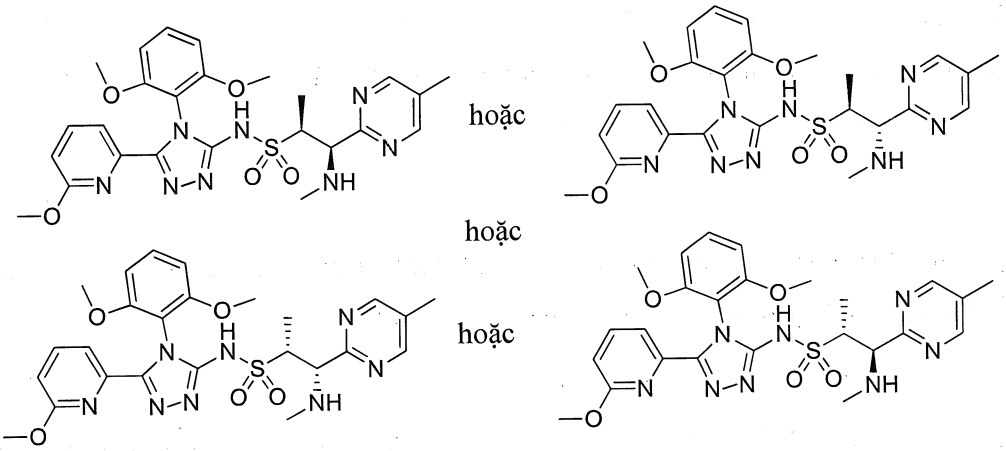


423.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-

metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 423.0. Như được mô tả trong Ví dụ 421.0, các chất đồng phân không đối quang được tách theo phương pháp tinh chế silicagel để tạo ra chất đồng phân rửa giải ra thứ hai không đối quang mà là hợp chất theo Ví dụ 423.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,52-8,60 (m, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, *J*=7,0, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (dd, *J*=8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,28-2,35 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 3H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát thấy hai proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 554,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 424.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

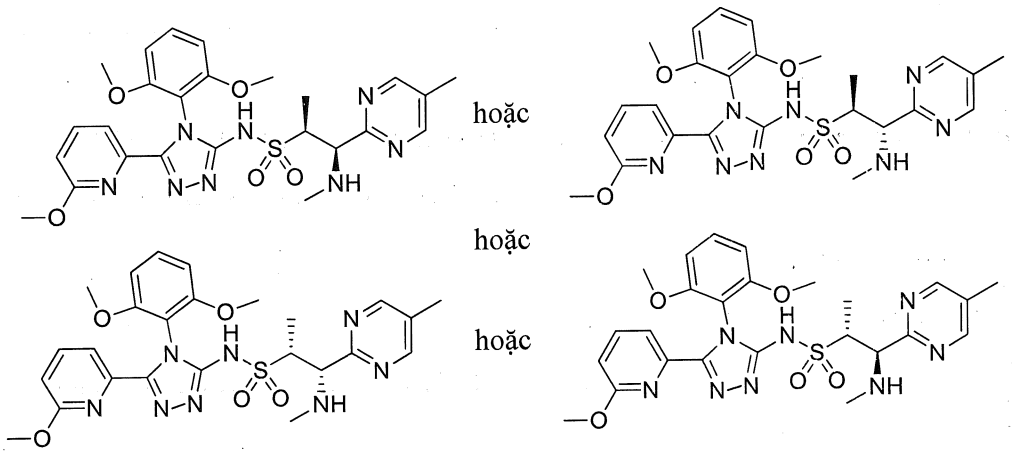


424.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-

(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 424.0. Hỗn hợp rửa giải ra đầu tiên gồm các chất đồng phân không đối quang 422.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5um, 21mm x25cm, 5um S/N=2121 hướng thông thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 50ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%; pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 424.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,60 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 4,56 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,64-3,75 (m, 7H), 3,17 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,25-1,34 (m, 4H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 555,2 $(M+H)^+$.

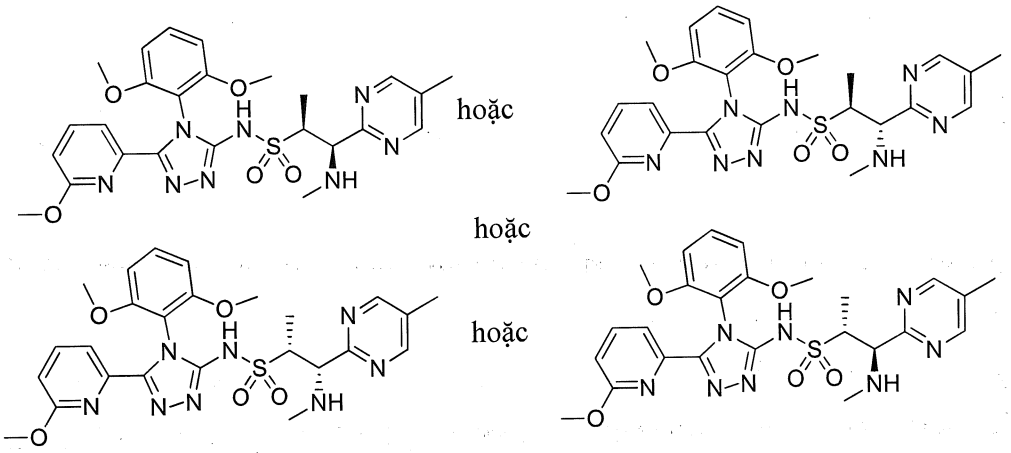
Ví dụ 425.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



425.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 425.0. Pic thứ hai rửa giải ra theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 424.0 là hợp chất theo Ví dụ 425.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,55-6,65 (m, 2H), 4,56 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,32 (m, 6H), 1,29 (d, *J*=7,2 Hz, 4H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 554,8 $(M+H)^+$.

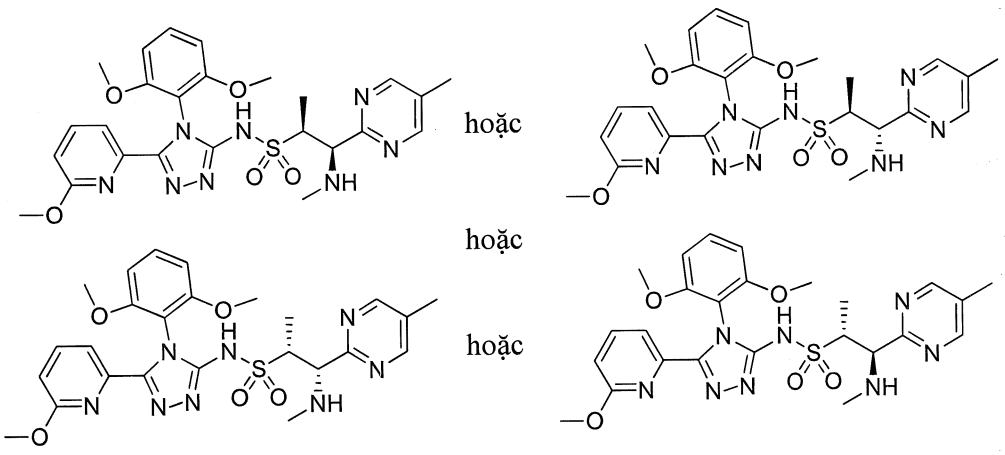
Ví dụ 426.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



426.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 426.0. Hỗn hợp thứ hai gồm các chất đồng phân không đối quang 423.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5um, 21mm x25cm, 5um S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 50ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 426.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,08 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

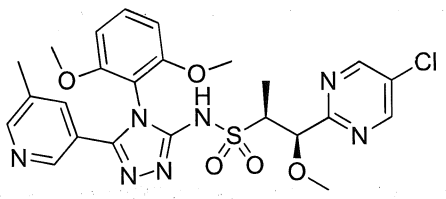
Ví dụ 427.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



427.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 427.0. Pic thứ hai được rửa giải ra từ quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 426.0 phân phối hợp chất 427.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, *J*=6,9, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 555,0 $(M+H)^+$.

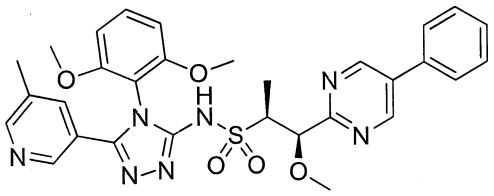
Ví dụ 428.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-phenylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



428.1

(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 428.1. Theo quy trình chung đã

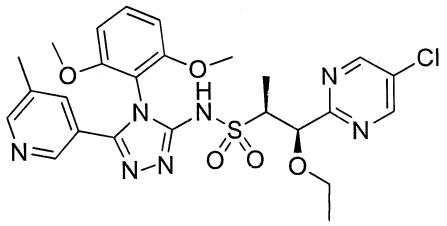
nêu trong Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 14.3, 1.0 và 3.11 phân phối hợp chất 428.1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,08 (br. s., 1H), 8,61-8,82 (m, 2H), 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,57-7,70 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 1H), 6,55-6,66 (m, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,26-3,40 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,32-1,46 (m, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 559,9 $(M+H)^+$.



428.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-phenylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 428.0. (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (hợp chất 428.1, 0,050g, 0,089mmol), axit phenylboronic (0,035g, 0,287mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), kali phosphat (0,060g, 0,283mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), (AmPhos) 1,1-bis[(đi-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (8,0mg, 0,011mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), 1,4-đioxan (2,0ml), và nước (0,70ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 25ml. Hỗn hợp thu được được sục argon trong thời gian hai phút và sau đó thiết bị ngưng được gắn vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 85°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Sau đó, phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước (10ml) và 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (20ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 2% đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-phenylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (hợp chất 428.0, 0,040g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,21 (br. s., 1H), 8,92-9,01 (m, 2H), 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,28-8,38 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 5,08 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41-1,45 (m, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 602,0 $(M+H)^+$.

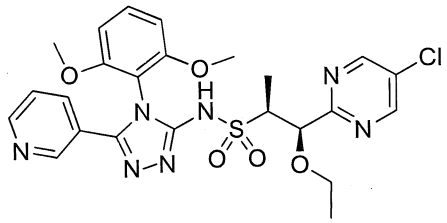
Ví dụ 429.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



429.0

(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 429.0. Theo quy trình chung theo Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 14.7, 1.0, và 3.11 phân phối hợp chất 429.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,08 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,5, 4,1 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 6H), 3,39-3,59 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,07-1,19 (m, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 573,9 $(M+H)^+$.

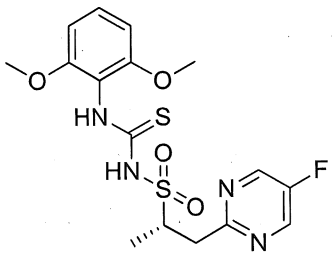
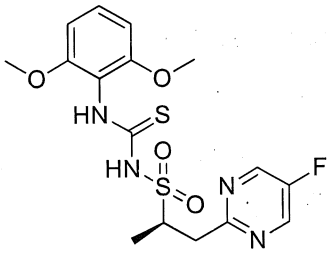
Ví dụ 430.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



430.0

(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 430.0. Theo quy trình chung theo Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 14.7, và 1.0 và nicotinohyđrazit phân phối hợp chất 430.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 11,10 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,58-8,65 (m, 2H), 7,73 (dt, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,6, 4,8 Hz, 2H), 5,00 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,61 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 3H), 1,10-1,19 (m, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 559,8 $(M+H)^+$.

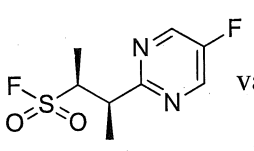
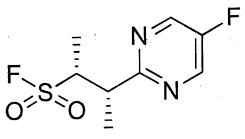
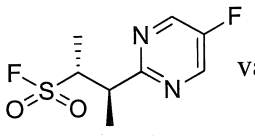
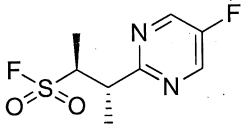
Ví dụ 431.0: Điều chế (S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


431.0

(S)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-((2,6-đimetoxyphenyl)carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit Ví dụ 431.0. Xezi cacbonat (0,99ml, 12,32mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào dung dịch chứa hợp chất 9.0 (1,8g, 8,21mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút trước khi 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen 1.0 (1,68g, 8,62mmol) được bổ sung vào thành nhiều phần. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi phản ứng hoàn thành, 20ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl (2,0N, 6,16ml, 12,32mmol) vào đến độ pH=~5. Chất kết tủa tạo ra được gom, rửa bằng nước ba lần, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 431.0 (3,37g, 8,13mmol, hiệu suất 99%). LCMS-ESI (dương) m/z: 415,1 $(M+H)^+$.

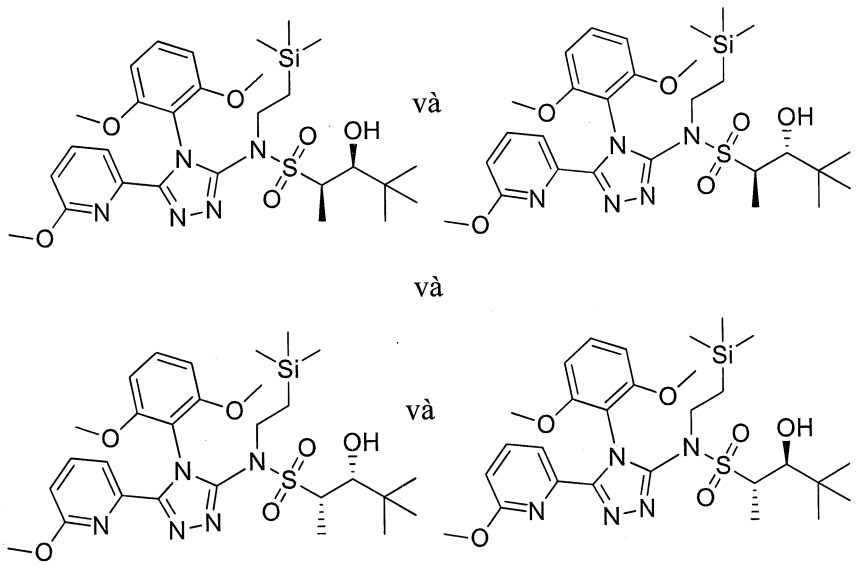
Ví dụ 432.0: Điều chế (2S,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2R,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua.


và

và

và


432.0

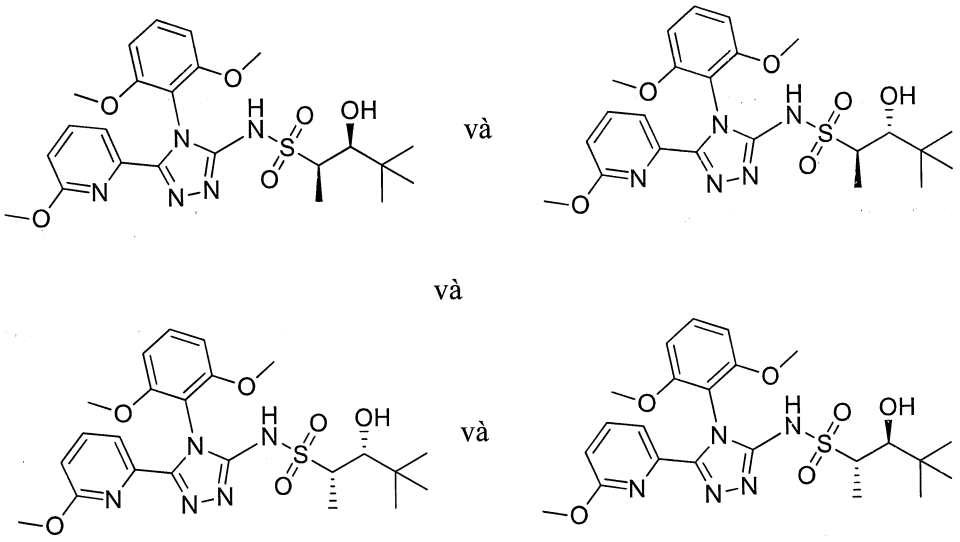
(2S,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2R,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua và (2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonyl florua, Ví dụ 432.0. (Đietylamino)lưu huỳnh triflorua (0,44ml, 3,32mmol, do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp trên thị trường) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit (2S,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonic và axit (2R,3S)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonic và axit (2R,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonic và axit (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonic (0,389g, 1,66mmol) (điều chế được bằng cách áp dụng các quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 7.0 và 10.0) trong DCM (8ml, 1,66mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng bể nước đá và silicagel được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp này được cô và cặn được nạp một cách trực tiếp lên nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel Redi-Sep đã đóng gói trước, rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất 432.0 (0,264g, 1,12mmol, hiệu suất 67%). LCMS-ESI (dương) m/z: 237,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 433.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit.



433.1

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)pentan-2-sulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)pentan-2-sulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)pentan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)pentan-2-sulfonamit, Ví dụ 433.1. n-butyllithi (2,5M, 231µl, 0,58mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất 5.0 (200mg, 0,39mmol) trong THF (1,9ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó pivalđehyt (0,064ml, 0,58mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung để tôi hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất mong muốn 433.1 (0,165g, 0,27mmol, hiệu suất 71%). LCMS-ESI (dương) m/z: 606,3 $(M+H)^+$.

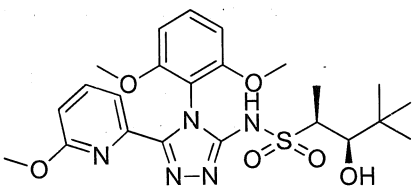


433.0

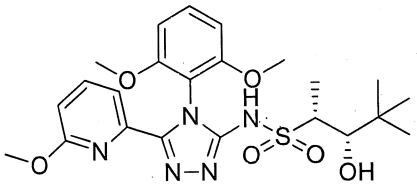
(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit,

Ví dụ 433.0. DMF (1,36ml) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 433.1 (0,165g, 0,27mmol), tiếp theo là tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt, TASF (0,225g, 0,82mmol). Hỗn hợp này được đun nóng một cách cẩn thận ở nhiệt độ 60°C và khuấy. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất 433.0 ở dạng rắn màu trắng (38,6mg, 0,076mmol, hiệu suất 28%) hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 2,6:1 (như được xác định bằng ^{1}H NMR, syn:anti (thuận:đối)). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,98 (br. s., 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 4,12 (d, *J*=4,9 Hz, 0,28H), 3,93 (dd, *J*=0,7, 2,4 Hz, 0,72H), 3,77 (s, 2,16H), 3,72 (d, *J*=1,7 Hz, 1,68H), 3,69 (s, 2,16H), 3,36 (dd, *J*=4,9, 6,8 Hz, 0,28H), 3,20 - 3,16 (m, 0,72H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (t, *J*=7,0 Hz, 0,28H), 2,72 (d, *J*=2,4 Hz, 0,72H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 0,84H), 1,33 (d, *J*=7,1 Hz, 2,16H), 0,93 (s, 2,52H), 0,91 (s, 6,48H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 434.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit.



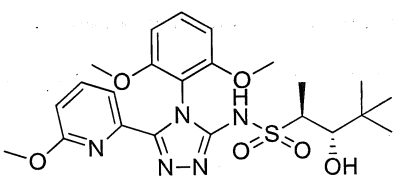
hoặc



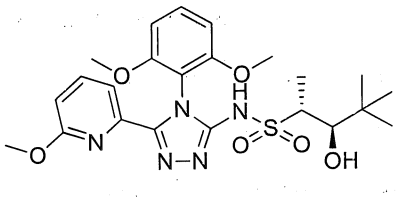
434.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, Ví dụ 434,0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 433.0 được tinh chế trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 20% EtOH (+ 20mM NH_3) để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất 434.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,035g, 0,069mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,1, 7,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,87 - 2,71 (m, 1H), 1,34 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 435.0: Điều chế (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit.



hoặc

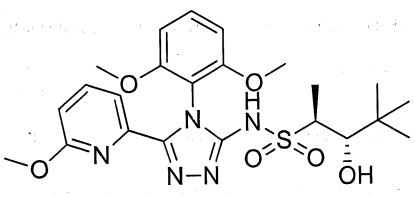


435.0

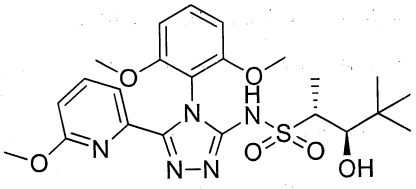
(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-

pentansulfonamit, Ví dụ 435.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 433.0 được tinh chế trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 20% EtOH (+ 20mM NH_3) để tạo ra pic được rửa giải ra thứ hai là hợp chất 435.0 (98% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,008g, 0,016mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,19 - 10,85 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,0, 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,13 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (dd, *J*=4,3, 6,7 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,14 - 3,10 (m, 1H), 1,41 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 436.0: Điều chế (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit.



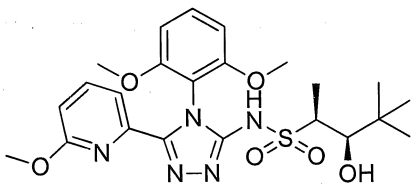
hoặc



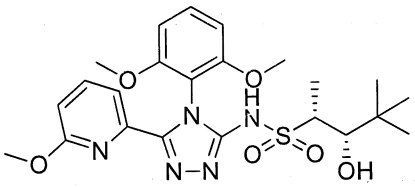
436.0

(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, Ví dụ 436.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 433.0 được tinh chế trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 20% EtOH (+20mM NH_3) để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang rửa giải ở dạng các pic chồng lấn (lần lượt các pic rửa giải ra thứ ba và thứ tư). Hỗn hợp này được tinh chế tiếp trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 30% MeOH (+ 20mM NH_3) để tạo ra pic được rửa giải ra thứ hai là hợp chất 436.0 (95,2% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,0104g, 0,021mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,38 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,36 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 4H), 1,40 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 437.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit.



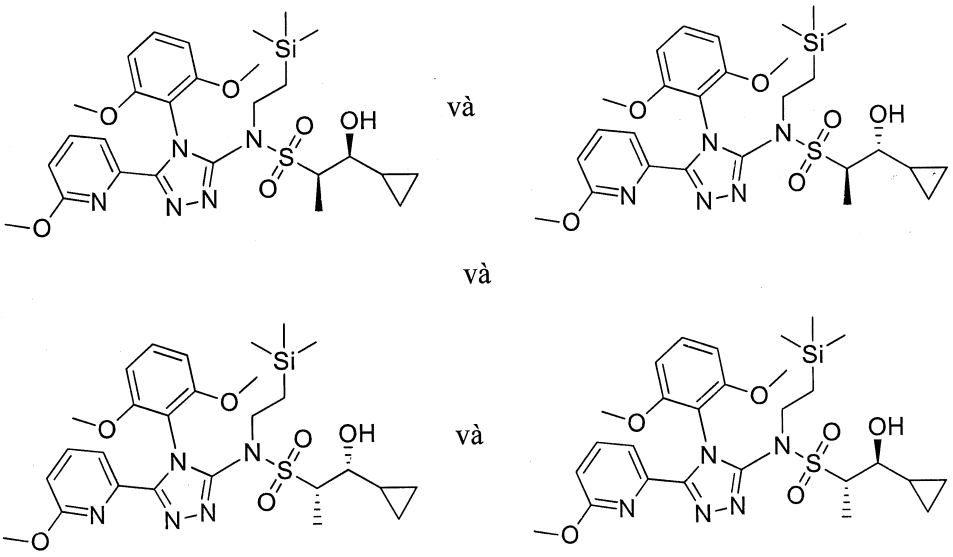
hoặc



437.0

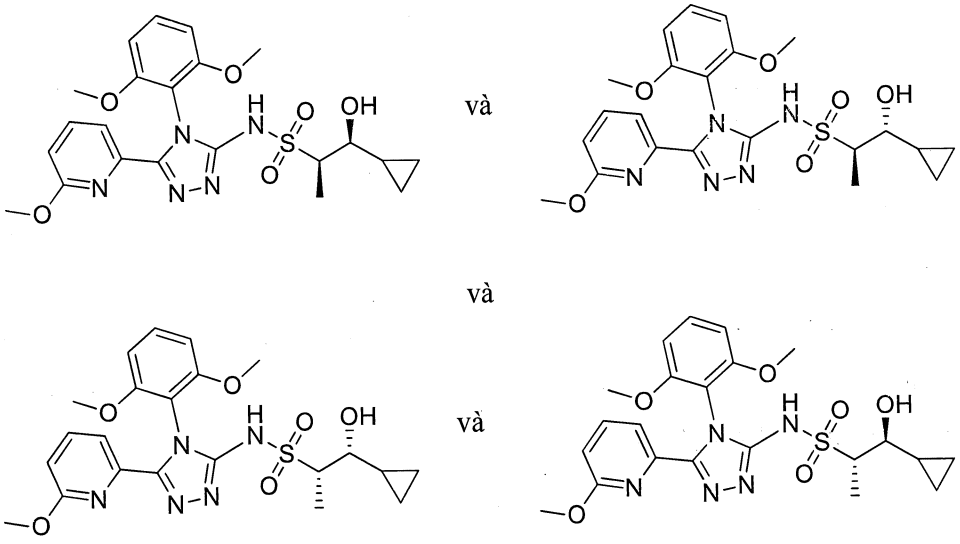
(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, Ví dụ 437.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 433.0 được tinh chế trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 20% EtOH (+20mM NH_3) để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang rửa giải ở dạng các pic chồng lấn (lần lượt các pic rửa giải ra thứ ba và thứ tư). Hỗn hợp này được tinh chế tiếp trên cột AD-H rửa giải bằng đẳng dung môi 30% MeOH (+ 20mM NH_3) để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất 437.0 (95,2% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,0104g, 0,021mmol). ^1H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,2, 7,8 Hz, 1H), 6,67 (t, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 506,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 438.0: Điều chế (2R,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2R,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



438.1

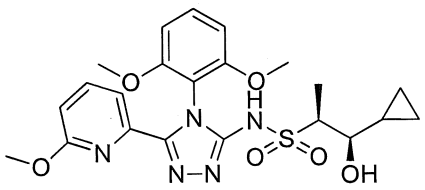
(2R,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2R,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 438.1. n-butyllithi (2,5M, 231µl, 0,58mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 5.0 (200mg, 0,39mmol) trong THF (1924µl) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó xyclopropancarbalđehyt (0,040g, 0,58mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung vào để tôi phản ứng, và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất mong muốn 438.1. (0,135g, 0,23mmol, hiệu suất 60%). LCMS-ESI (dương) m/z: 590,3 $(M+H)^+$.



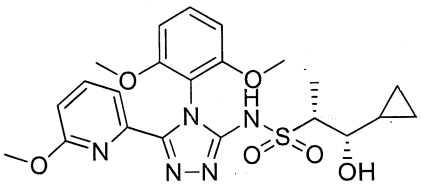
438.0

(2R,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2R,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 438.0. DMF (1,14ml) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 438.1 (0,165g, 0,27mmol), tiếp theo là tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt, TASF (0,189g, 0,69mmol). Hỗn hợp này được làm nóng một cách cẩn thận đến 60°C và tiếp tục khuấy. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Sản phẩm thu được ban đầu được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất 438.0 ở dạng rắn màu trắng (100mg, 0,20mmol, hiệu suất 89%) ở dạng hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~2:1 (như được xác định theo 1 H NMR, syn:anti (thuận:đối)). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,96 (br. s., 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,0, 8,3 Hz, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 2H), 4,02 (d, *J*=2,0 Hz, 0,3H), 3,77 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 0,7H), 3,20 - 3,16 (m, 0,3H), 3,16 - 3,13 (m, 3H), 3,12 (d, *J*=1,2 Hz, 0,7H), 3,10 (dd, *J*=1,1, 7,0 Hz, 1H), 1,40 - 1,36 (m, 3H), 0,92 - 0,81 (m, 1H), 0,59 - 0,29 (m, 3H), 0,18 - 0,10 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 439.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



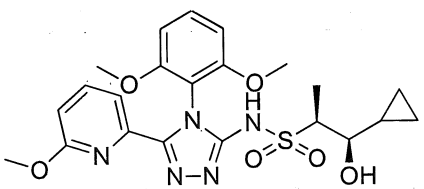
hoặc



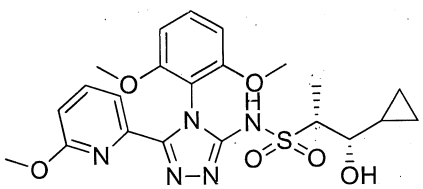
439.0

(1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 439.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 438.0 được tinh chế trên Thar 350 SFC bằng cột IC có kích thước 250x30mm ở tốc độ 55g/phút MeOH (+20mM NH_3) + 45g/phút CO_2, 55% đồng dung môi, ở 100g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); Nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 297nm. Phun 0,4ml chứa 100mg mẫu trong 11ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 6:5) (9,1mg/ml), tức là 3,6mg mỗi lần phun để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất 439.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,024g, 0,048mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,95 (br. s., 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J*=1,0, 8,1 Hz, 1H), 6,67 (ddd, *J*=0,9, 8,5, 15,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (dd, *J*=1,1, 8,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,09 (dq, *J*=1,2, 7,0 Hz, 1H), 1,38 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,86 (tq, *J*=5,1, 8,1 Hz, 2H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,45 - 0,33 (m, 2H), 0,18 - 0,09 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 440.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



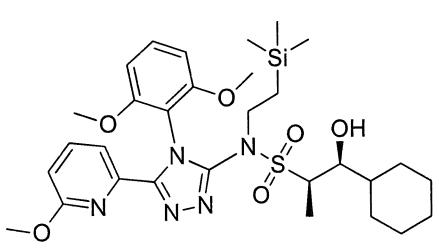
hoặc



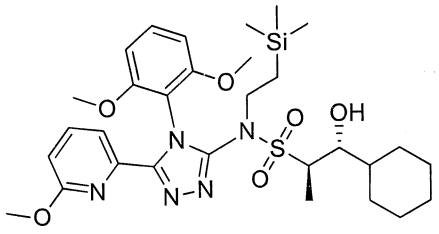
440.0

(1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 440.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 438.0 được tinh chế trên Thar 350 SFC với cột IC có kích thước 250x30mm ở 55g/phút MeOH (+20mM NH_3) + 45g/phút CO_2, 55% đồng dung môi, ở 100g/phút. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); Nhiệt độ = 22°C; bước sóng = 297nm. Phun 0,4ml chứa 100mg mẫu trong 11ml (6:5) MeOH:DCM (9,1mg/ml), tức là 3,6mg mỗi lần phun để tạo ra pic thứ tư rửa giải ra là hợp chất 440.0 (98% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,024g, 0,048mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,95 (br. s., 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J*=1,0, 8,1 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (dd, *J*=1,0, 8,3 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 1,38 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,79 (m, 4H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,44 - 0,34 (m, 2H), 0,18 - 0,11 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 490,3 $(M+H)^+$. Các chất đồng phân không đối quang phụ không được phân lập.

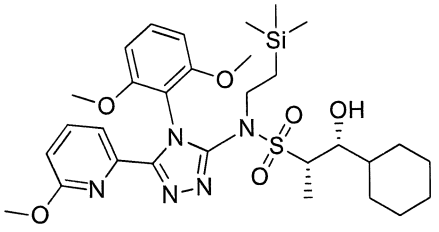
Ví dụ 441.0: Điều chế (2R,3S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2R,3R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



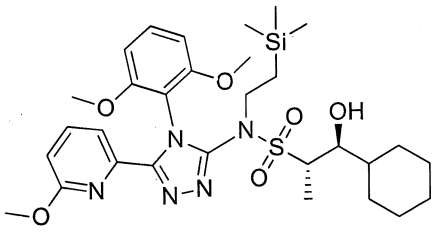
và



và

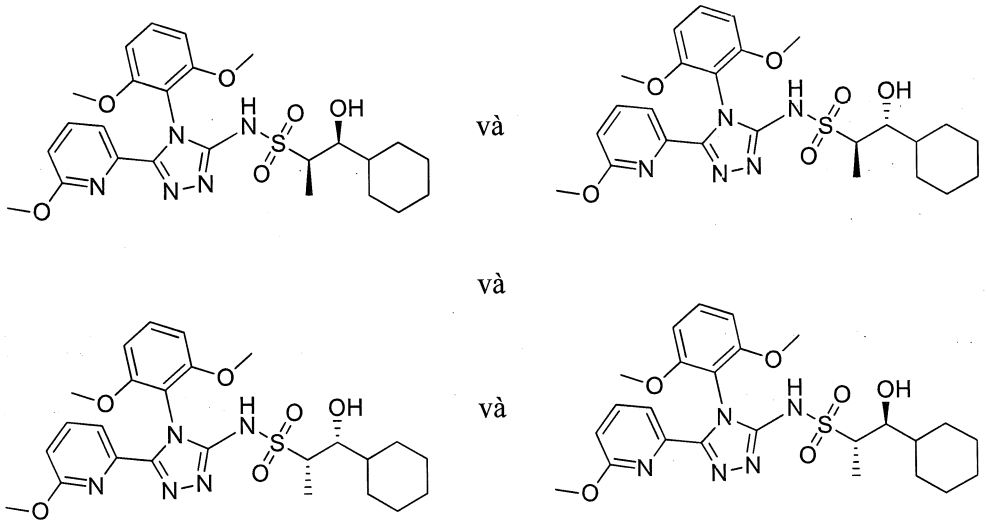


và



5.0 441.1

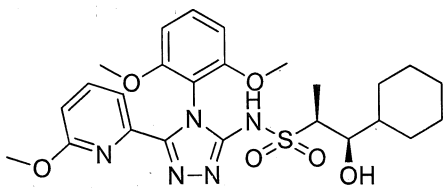
(2R,3S)-1-xyclohexpyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2R,3R)-1-xyclohexpyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-xyclohexpyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3R)-1-xyclohexpyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 441.1. n-butyllithi (2,5M, 231µl, 0,577mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 5.0 (200mg, 0,39mmol) trong THF (1,92ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó xyclohexanscarbalđehyt (0,040g, 0,577mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung vào để tôi và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 441.1 mong muốn. (0,169g, 0,27mmol, hiệu suất 70%). LCMS-ESI (dương) m/z: 632,3 $(M+H)^+$.



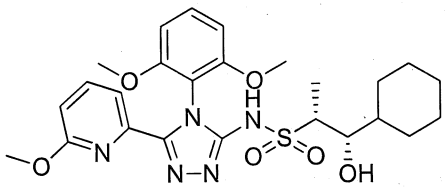
441.0

(2R,3S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2R,3R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (2S,3R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 441.0. DMF (1,34ml) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 441.1 (0,169g, 0,27mmol), tiếp theo là tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt, TASF (0,221g, 0,80mmol). Hỗn hợp này được làm nóng một cách cẩn thận đến 60°C và tiếp tục khuấy. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất 441.0 ở dạng rắn màu trắng (110mg, 0,207mmol, hiệu suất 77%) và hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~3,3:1 (như được xác định bằng 1H NMR, thuận:đối (syn:anti)). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,98 (br. s., 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,71 (dd, *J*=0,7, 8,1 Hz, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 3,83 (dd, *J*=0,9, 9,2 Hz, 0,8H), 3,76 (s, 2,4H), 3,72 (d, *J*=5,1 Hz, 1,2H), 3,70 (s, 2,4H), 3,58 (d, *J*=8,6 Hz, 0,2H), 3,15 (s, 3H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,05 (d, *J*=13,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,63 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,33 - 1,08 (m, 6H), 0,89 (dquin, *J*=3,4, 12,6 Hz, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 442.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



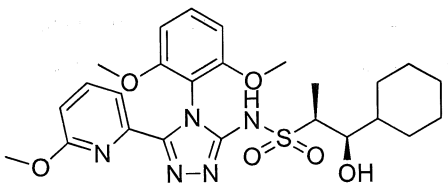
hoặc



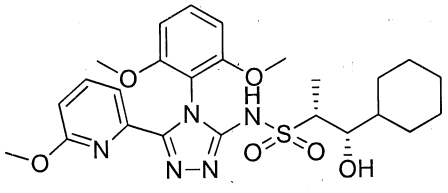
442.0

(1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 442.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 441.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột AS-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 70ml/phút, 220nm; để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất 442.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,037g, 0,070mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,5, 7,6 Hz, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 3,86 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,07 (d, *J*=13,0 Hz, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,63 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,51 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,35 - 1,10 (m, 7H), 0,97 - 0,83 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 443.0: Điều chế (1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



hoặc

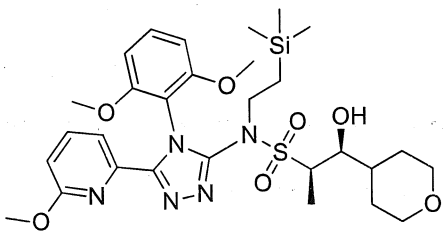


443.0

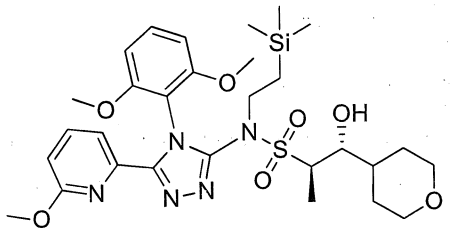
(1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 443.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 441.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột AS-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 70ml/phút, 220nm; để tạo ra pic thứ tư rửa giải ra là hợp chất 443.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,036g, 0,068mmol). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,3, 7,5 Hz, 1H), 6,67 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,86 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,11 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,07 (d, *J*=12,7 Hz, 1H), 1,71 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 1,63 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 1,51 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,36 - 1,10 (m, 7H), 0,97 - 0,83 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

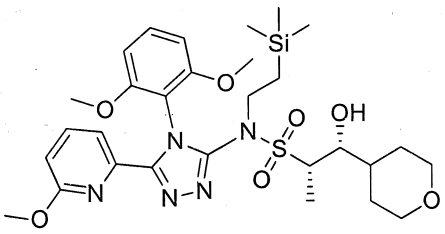
Ví dụ 444.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit.



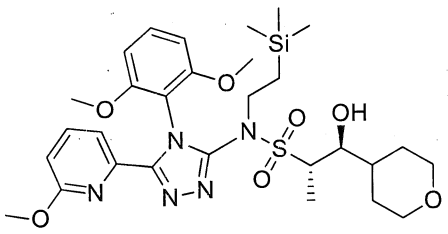
và



và



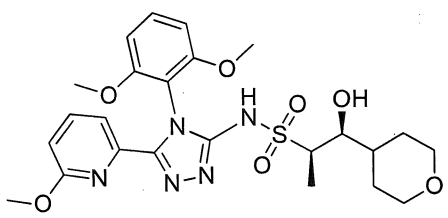
và



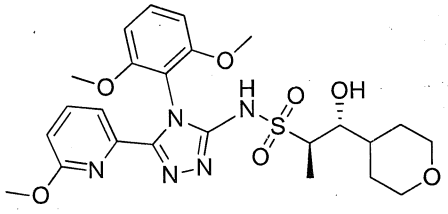
444.1

(2R,3S)-1-tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2R,3R)-1-tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-meto-

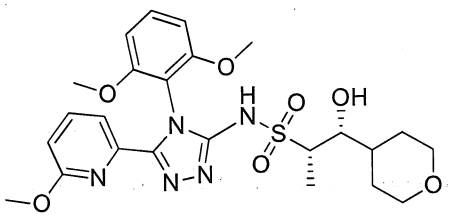
xypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3S)-1-tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit và (2S,3R)-1-tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 444.1. n-butyllithi (2,5M, 231µl, 0,58mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit 5.0 (200mg, 0,389mmol) trong THF (1,92ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó 4-formyltetrahyđropyran (do Frontier Scientific cung cấp, 0,066g, 0,577mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung để tôi phản ứng, và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 444.1 mong muốn (0,17g, 0,27mmol, hiệu suất 70%). LCMS-ESI (dương) m/z: 634,4 $(M+H)^+$.



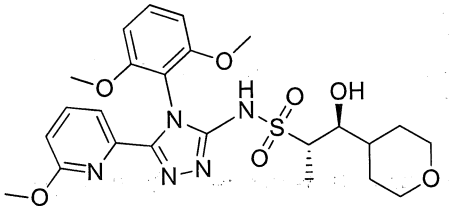
và



và



và

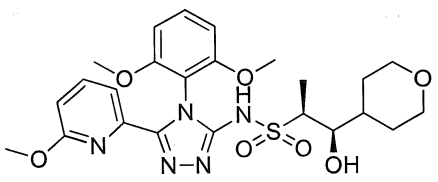


444.0

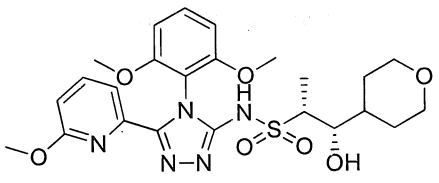
(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-

yl)-2-propansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 444.0. DMF (1,34ml), tiếp theo là tris(đimetylamino)sulfoni điflotrimetylsilic đioxyt, TASF (0,222g, 0,81mmol), được bổ sung vào bình chứa hợp chất 444.1 (0,17g, 0,27mmol). Hỗn hợp này được làm nóng một cách cẩn thận đến 60°C và tiếp tục khuấy. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất 444.0 ở dạng rắn màu trắng (100mg, 0,19mmol, hiệu suất 70%) và hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~3,3:1 (như được xác định bằng ^{1}H NMR, thuận:đối (syn:anti) ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,98 (br. s., 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 6,74 - 6,70 (m, 1H), 6,72 (dd, *J*=1,0, 8,0 Hz, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 3H), 3,76 (s, 2,3H), 3,73 (s, 0,7H), 3,71 (s, 0,7H), 3,70 (s, 2,3H), 3,59 - 3,52 (m, 0,3H), 3,30 (tt, *J*=2,7, 11,8 Hz, 2H), 3,21 (d, *J*=1,4 Hz, 0,7H), 3,15 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,46 (m, 1H), 1,36 - 1,16 (m, 5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 445.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit.



hoặc

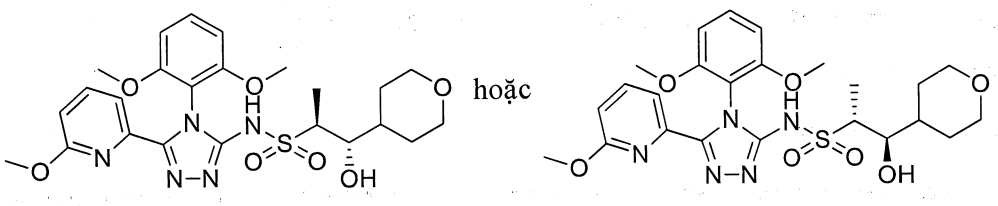


445.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 445.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 444.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột IA-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên, mà là

hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế tiếp trên dụng cụ SFC trên cột AS-H ở 25% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 65ml/phút, 220nm; để tạo ra pic được rửa giải ra thứ hai là hợp chất 445.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,035g, 0,066mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=1,0, 8,0 Hz, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 1,91 (dd, *J*=1,9, 13,6 Hz, 1H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

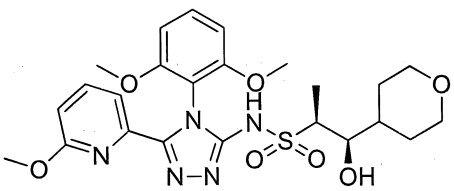
Ví dụ 446.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit.

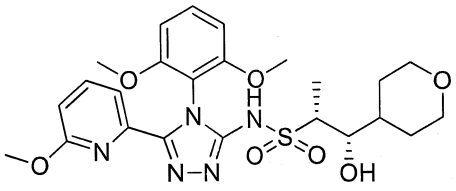


446.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 446.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 444.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột IA-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên, mà là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp này được tinh chế tiếp trên dụng cụ SFC trên cột AS-H ở 25% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 65ml/phút, 220nm; để tạo ra pic rửa giải ra thứ hai là hợp chất 446.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,023g, 0,043mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J*=1,0, 8,0 Hz, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (dd, *J*=3,4, 8,1 Hz, 1H), 3,38 - 3,24 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,08 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,59 (dq, *J*=4,5, 12,3 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,28 (m, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 447.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit.

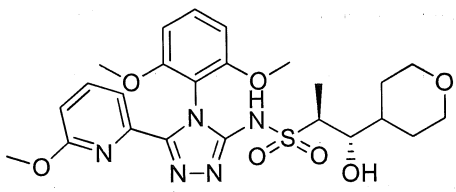


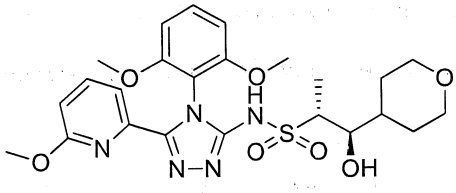
hoặc


447.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 447.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 444.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột IA-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; để tạo ra pic được rửa giải ra thứ hai là hợp chất 447.0 (98% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,035g, 0,066mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,61 (m, 3H), 3,97 - 3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,36 - 3,23 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 1,92 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,54 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 1,42 - 1,14 (m, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 448.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit.



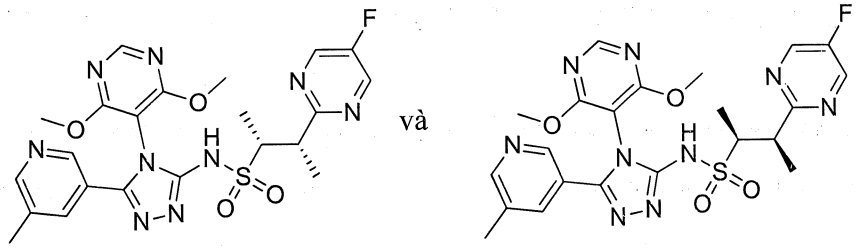
hoặc


448.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 448.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 444.0 được tinh chế trên dụng cụ SFC trên cột IA-H ở 25% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; để tạo ra pic thứ ba rửa giải ra là hợp chất 448.0 (97% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,010g, 0,019mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 7,61 (d, *J*=9,4 Hz, 2H), 7,38 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,61 (m, 3H), 3,91 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 3,71 (d, *J*=4,5 Hz, 6H), 3,58 (dd, *J*=3,3, 7,0 Hz, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,11 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,51 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,28 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 534,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 449.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

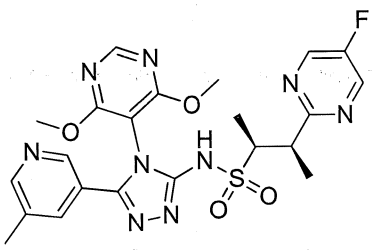


449.0

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 449.0. Xezi cacbonat (0,091g, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (0,047g, 0,24mmol) và hợp chất 10.1 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,05g, 0,214mmol) trong ACN (0,43ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Nitrat bạc(I) (0,073g, 0,43mmol) và 5-metylnicotinohyđrazit (0,032g, 0,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian 10 phút nữa ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silicagel và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được đặt trong 1,4-đioxan (2,14ml) và TFA (0,099ml, 1,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 90°C

trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa natri bicacbonat. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/EtOH (3/1) trong hexan để tạo ra hợp chất 449.0 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,041g, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,07 (br. s., 1H), 8,55 (s, 2H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,61 (dt, *J*=0,9, 2,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 2,32 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 450.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

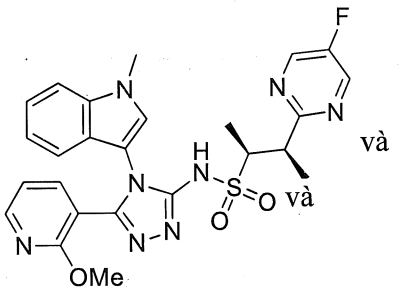
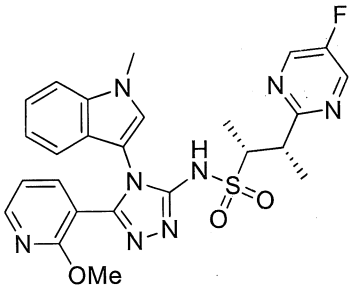


450.0

(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 450.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang 449.0 được tinh chế trên Thar 80 SFC với cột AD-H có kích thước 250 x 21mm với 14g/phút EtOH (20mM amoniac) + 40g/phút CO_2, 27% đồng dung môi ở 55g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 215nm. Phun 0,3ml chứa 40mg mẫu được hòa tan trong 4ml MeOH/DCM (50%DCM), c= 10mg/ml tức là 3mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 5,5 phút, thời gian thực hiện = 12 phút để tạo ra hợp chất 450.0 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 19,0mg, 0,036mmol). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,08 - 10,83 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,36 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,61 (dt, *J*=0,8, 2,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 2,32 (d, *J*=0,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 451.0: Điều chế (2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-3-(5-flo-2-

pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit.

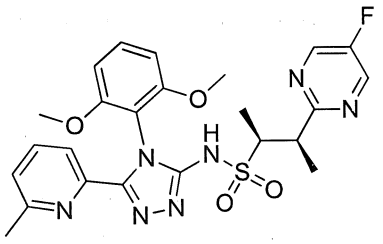
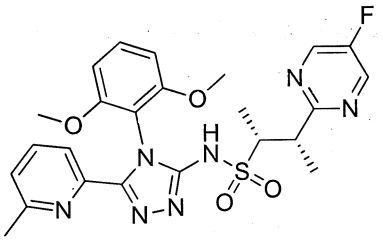

và


451.0

(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 451.0. Xezi cacbonat (0,113g, 0,35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 1.3 (0,05g, 0,27mmol) và hợp chất 10.1 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,062g, 0,27mmol) trong ACN (0,531ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Nitrat bạc(I) (0,090g, 0,53mmol) và 6-metoxypicolinohyđrazit (0,044g, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp tục khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 23°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silicagel và cô trong chân không. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đặt trong 1,4-đioxan (2,65ml) và TFA (0,123ml, 1,59mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, dung dịch nước chứa natri hyđro bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng EtOAc/EtOH (theo tỷ lệ 3/1) trong hexan để tạo ra hợp chất 451.0 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,082g, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,22 - 10,98 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J*=1,0, 7,2, 8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (ddd, *J*=0,9, 7,1, 7,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=0,7, 8,3 Hz, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 537,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 452.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-

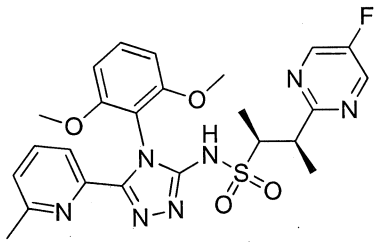
đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.


và


452.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 452.0. xezi cacbonat (0,091g, 0,279mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 1.0 (0,046g, 0,24mmol) và hợp chất 10.1 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,05g, 0,21mmol) trong ACN (0,43ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Nitrat bạc(I) (0,073g, 0,43mmol), 6-metylpicolinohyđrazit (0,032g, 0,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp tục khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 23°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silicagel và cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó hòa tan trong 1,4-đioxan (2,1ml), và TFA (0,165ml, 2,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, dung dịch nước chứa natri hyđro bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được cô trong chân không và tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 60% EtOAc/EtOH (3/1) trong heptan để tạo ra hợp chất 10.1 (80% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,02g, hiệu suất 17,6%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,03 (br. s., 1H), 8,54 (s, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,42 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,71 - 3,70 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

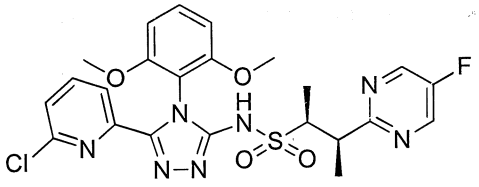
Ví dụ 453.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



453.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 453.0. Xezi cacbonat (0,182g, 0,56mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 1.0 (0,088g, 0,450mmol) và hợp chất 10.1 (99% dư chất đồng phân đối ảnh, 0,1g, 0,43mmol) trong ACN (0,86ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Nitrat bạc(I) (0,146g, 0,86mmol) và 6-metylpicolinohyđrazit (0,065g, 0,43mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp tục khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 23°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silicagel và cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó hòa tan trong 1,4-đioxan (1,23ml) và axit metan sulfonic (0,083ml, 1,29mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, độ pH được điều chỉnh một cách cẩn thận bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH khoảng 7. Sau khi chiết ba lần bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và sau đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sản phẩm thu được bằng cách đó được nạp vào cột silicagel, tiếp đó được tinh chế (từ 0% đến 80% EtOAc/EtOH (theo tỷ lệ 3/1) trong hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng 453.0 (0,026g, 0,049mmol, hiệu suất 12%). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

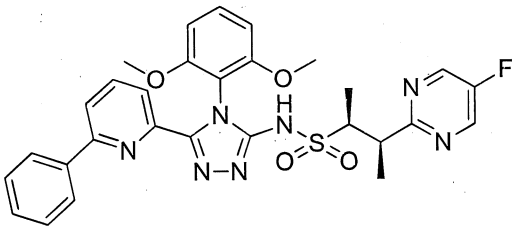
Ví dụ 454.0: Điều chế (2S,3R)-N-(5-(6-clo-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



454.0

(Z)-2-(6-clopicolinoyl)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 454.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0, hợp chất 10.1 (0,15g, 0,350mmol) và 6-clopicolinohyđrazit (0,060g, 0,350mmol) để tạo ra chất rắn màu trắng 454.0 (0,05g, 0,091mmol, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,20 - 11,00 (m, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,80 (dd, *J*=0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=0,9, 7,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J*=6,7, 7,7 Hz, 2H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 8H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.

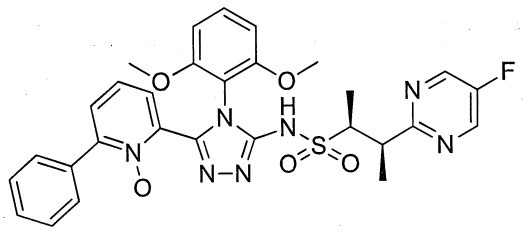
Ví dụ 455.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



455.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 455.0. Hợp chất 454.0 (0,033g, 0,060mmol), axit phenylboronic (0,015g, 0,12mmol), trixyclohexylphosphin (3,38mg, 0,012mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (5,51mg, 6,02µmol) được bổ sung vào bình mà sau đó được khử khí và nạp đầy lại bằng nitơ. 1,4-đioxan (1,0ml) và dung dịch nước kali phosphat triaxit (0,015ml, 0,181mmol) được bổ sung vào bình này bằng bơm phun. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được lọc qua nút silicagel, sau đó nạp vào cột silicagel (0% đến 20% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất 455.0 (0,0041g, 6,77µmol, hiệu suất 11,2%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 10,98 (br. s., 1H), 8,53 (s, 2H), 7,78 (dd, *J*=7,6, 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=0,7, 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,95 (dd, *J*=0,7, 8,3 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 6,47 - 6,40 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,27 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 590,0 $(M+H)^+$.

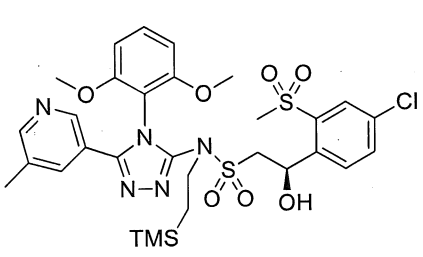
Ví dụ 456.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(1-oxiđo-6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



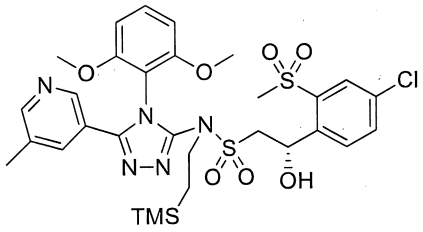
456.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(1-oxiđo-6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 456.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 455.0 tạo ra hợp chất 456.0 (0,0057g, 9,67µmol, hiệu suất 16%). ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ = 11,29 - 10,92 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,95 (dd, *J*=0,7, 7,8 Hz, 1H), 7,84 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=0,9, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 606,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 457.0: Điều chế (2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



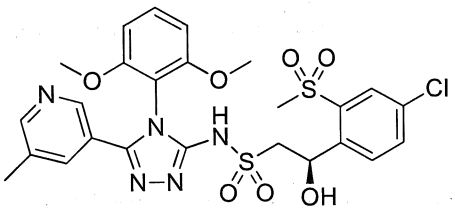
và



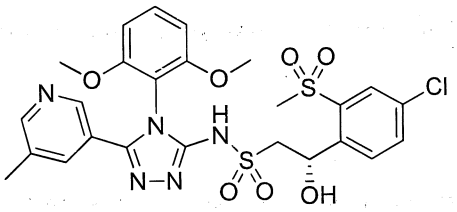
457.1

(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 457.1. Hợp chất 6.0 (276mg, 0,56mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào bình

đáy tròn loại dung tích 50ml. Tert-butyllithi (dung dịch 1,7M trong pentan (0,398ml, 0,676mmol)) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút và sau đó 4-clo-2-(metylsulfonyl)benzalđehyt (do Matrix Scientific, SC, Mỹ cung cấp trên thị trường) (136mg, 0,62mmol) trong THF (1,5ml) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C trong thời gian 2 giờ trước khi được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất 457.1 (160mg, 0,226mmol, hiệu suất 40,1%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 708,2 $(M+H)^+$.



và

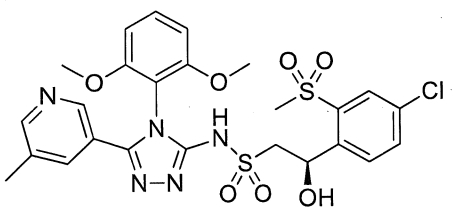


457.0

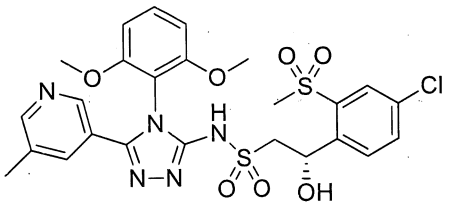
(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 457.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 457.1 bằng cách khử bảo vệ như được mô tả trong Ví dụ 264.0. Hợp chất nêu ở đề mục 457.0 thu được ở dạng muối TFA. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=2,45 Hz, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (dd, *J*=8,44, 2,32 Hz, 1H), 7,55 (t, *J*=8,34 Hz, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 2H), 6,01 (dd, *J*=7,82, 4,40 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 458.0: Điều chế (2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc

(2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



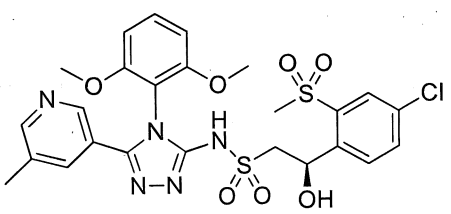
hoặc



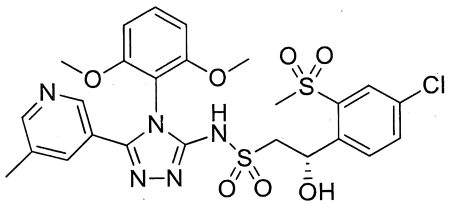
458.0

(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 458.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột CC4 khi đưa hợp chất 457.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250x30 + 150x30mm với 44g/phút MeOH (+20mM NH_3) + 36g/phút CO_2, 55% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 27°C, áp suất đầu ra 99bar (9,9MPa), bước sóng = 277nm. Phun 1,0ml chứa 80mg mẫu đã được hòa tan trong 5ml MeOH; c= 16,0mg/ml và 16,0mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 8,0 phút, thời gian thực hiện 22,0 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,41 (br. s., 1H), 8,30 (br. s., 1H), 7,97 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=14,5, 8,4 Hz, 2H), 6,03 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) LCMS-ESI (dương), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 459.0: Điều chế (2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



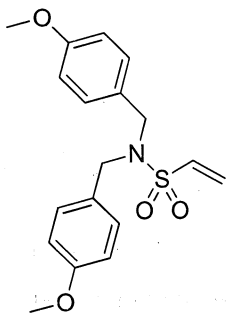
hoặc



459.0

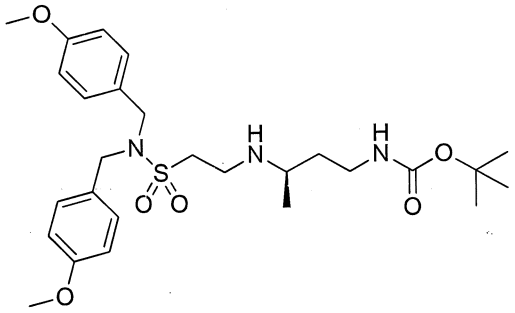
(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 459.0. Hợp chất theo Ví dụ 459.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột CC4 khi đưa hợp chất 457.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 458.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 608,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 460.0: Điều chế N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6R)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit.



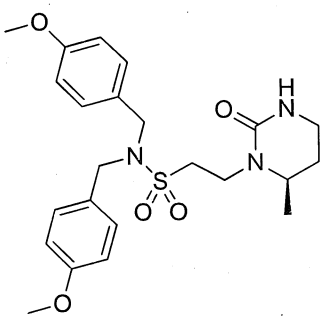
460.1

N,N-bis(4-metoxybenzyl)etensulfonamit, Ví dụ 460.1. Bis(4-metoxybenzyl)amin 12.01 (23,16g, 90mmol) và TEA (khan (43,8ml, 315mmol)) trong DCM (200ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 1l. Ở nhiệt độ 0°C (bể nước đá), 2-clo-1-etansulfonyl clorua (10,41ml, 99mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ sau khi hoàn thành việc bổ sung. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 60% EtOAc trong hexan), để tạo ra hợp chất 460.1 (23g, 66,2mmol, hiệu suất 74%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 370,1 $(M+Na)^+$.



460.2

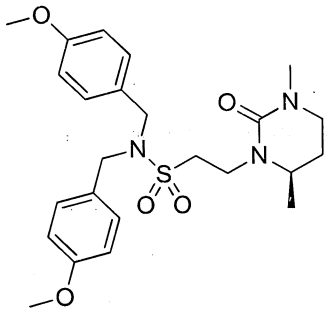
(R)-tert-butyl (3-((2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)etyl)amino)butyl)-carbamat, Ví dụ 460.2. Hợp chất 460.1 (0,463g, 1,33mmol) và (R)-tert-butyl (3-amino-butyl)carbamat (do J & W PharmLab LLC, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) (0,251g, 1,33mmol) trong MeOH (8ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp dung dịch phản ứng được cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu hợp chất 460.2 ở dạng màng không màu, mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS-ESI (dương), m/z: 536,3 $(M+H)^+$.



460.3

(R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(6-metyl-2-oxotetrahyđropyrimiđin-1(2H)-yl)etansulfonamit, Ví dụ 460,3. Hợp chất 460.2 (0,714g, 1,33mmol) trong DCM (6ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 250ml. Axit clohyđric (dung dịch 4,0M trong 1,4-đioxan, 5,00ml, 20,0mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 23°C và khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 20 phút. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Sau đó, dung dịch phản ứng được cô trong chân không. Cặn được làm bay hơi đồng thời với toluen trong chân không hai lần trước bước tiếp theo. Sản phẩm ban đầu và DIEA (1,04ml, 6,66mmol) trong 1,4-đioxan (30ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. 1,1'-Carbonyldiimiđazol (0,4M trong DCM) (3,67ml,

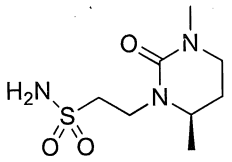
1,47mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và khuấy. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 15 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị sự hình thành của sản phẩm mong muốn cùng với chất trung gian không quay vòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 90 phút. Tiếp đo, phân tích LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM, với 24% EtOH trong EtOAc), để tạo ra hợp chất 460.3 (0,42g, 0,910mmol, hiệu suất 68,3%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương), m/z: 462,2 $(M+H)^+$.



460.4

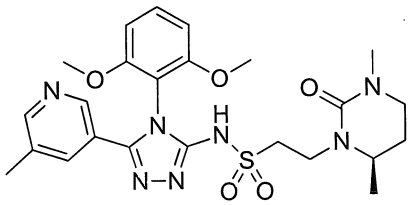
(R)-2-(3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđropyrimiđin-1(2H)-yl)-N,N-bis(4-metoxy-benzyl)etansulfonamit, Ví dụ 460.4. Hợp chất 460.3 (350mg, 0,758mmol) trong THF (7ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml. Kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 1,14ml, 1,14mmol)) được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C và khuấy trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 5 phút và sau đó iođometan (0,061ml, 0,986mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy và để ấm đến nhiệt độ 23°C trong thời gian 3 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa ở nhiệt độ -78°C và sau đó được chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất 460.4 (300mg, 0,631mmol, hiệu suất 83%) ở dạng rắn màu

trắng đục. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 (d, *J*=6,60 Hz, 3H), 1,58 - 1,72 (m, 1H), 2,05 - 2,21 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,04 - 3,17 (m, 2H), 3,28 - 3,45 (m, 3H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,91 - 4,03 (m, 1H), 4,16 - 4,32 (m, 4H), 6,79 - 6,91 (m, 4H), 7,12 - 7,25 (m, 4H). LCMS-ESI (dương), m/z: 476,1 $(M+H)^+$.



460.5

(R)-2-(3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđropyrimiđin-1(2H)-yl)etansulfonamit, Ví dụ 460.5. Hợp chất 460.4 (350mg, 0,74mmol) trong TFA (7ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Anisol (0,320ml, 2,94mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 23°C và khuấy trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 19 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM, để tạo ra hợp chất 460.5 (180mg, 0,77mmol, hiệu suất 100%) ở dạng dầu không màu. LCMS-ESI (dương), m/z: 236,1 $(M+H)^+$. Lưu ý: bước tinh chế được thực hiện trên CombiFlash có lắp bộ dò ELSD.

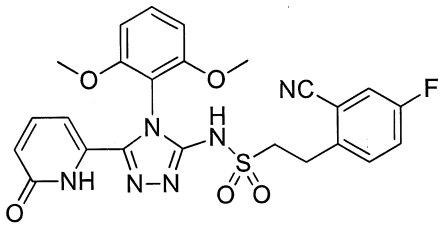


460.0

N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6R)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 460.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 460.5, hợp chất 1.0 và 5-metylnicotinohyđrazit bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ A. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,53 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=8,6, 1,7 Hz, 2H), 3,84 - 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 3,44 (td, *J*=12,0, 4,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 2H), 3,13 - 3,27 (m, 2H), 2,90 (s,

3H), 2,35 (s, 3H), 2,00 - 2,12 (m, 1H), 1,64 - 1,73 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

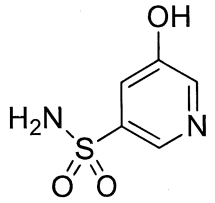
Ví dụ 461.0: Điều chế 2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit.



461.0

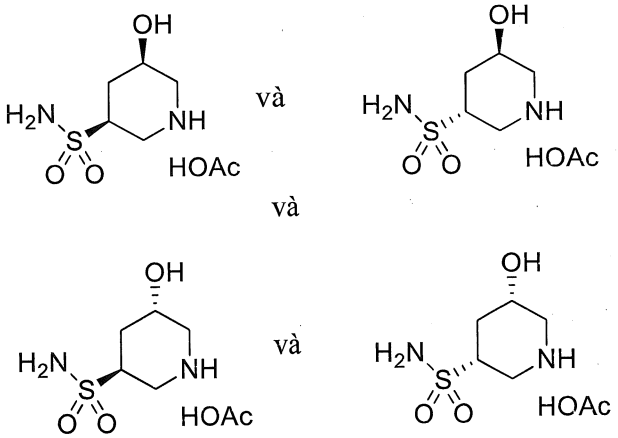
2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit, Ví dụ 461.0. Bình phản ứng thủy tinh dùng được trong vi sóng được nạp hợp chất 200.0 (50mg) và pyriđin muối clorua (HCl) (1,5g, do Aldrich cung cấp trên thị trường). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và làm tăng nhiệt độ trong bình phản ứng dùng được vi sóng mẫu Discover (CEM, Matthews, NC) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 60 phút. Sau giai đoạn này, phân tích LCMS chỉ thị sự hình thành sản phẩm của mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng cam. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo bằng cách sử dụng 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, građien 20% đến 80% trong thời gian 30 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 461.0 (5mg, hiệu suất 10%) ở dạng bột màu trắng. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,35 – 7,44 (m, 2H), 6,84 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,60 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,15 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 2H). LCMS-ESI (dương), m/z, 525,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 462.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.



462.1

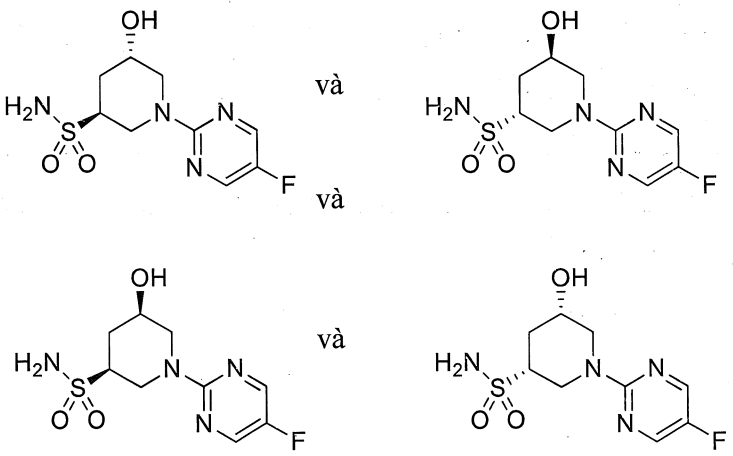
5-hyđroxypyriđin-3-sulfonamit, Ví dụ 462.1. 5-brompyriđin-3-sulfonamit (do Enamin, KIEV, Ukraina cung cấp trên thị trường) (0,486g, 2,05mmol), 2-đi-t-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-tri-i-isopropylbiphenyl (do Strem Chemicals, Inc., MA, USA cung cấp trên thị trường, 0,079g, 0,16mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp, 0,038g, 0,041mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 100ml. Bình này được đặt trong chân không và được nạp lại dung dịch kali hyđroxit (0,345g, 6,15mmol) trong đioxan (5ml) và nước (5ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 17 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch HCl 1N và rửa bằng Et_2O. Pha nước được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 462.1 (0,387g, 2,22mmol, hiệu suất 100%) ở dạng rắn màu trắng, mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương), m/z: 175,1 $(M+H)^+$.



462.2

(3R,5R)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit axetat và (3S,5R)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit axetat và (3R,5S)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit axetat và (3S,5S)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit axetat, Ví dụ 462.2. Hợp chất 462.1 (6,46g, 37,1mmol) và

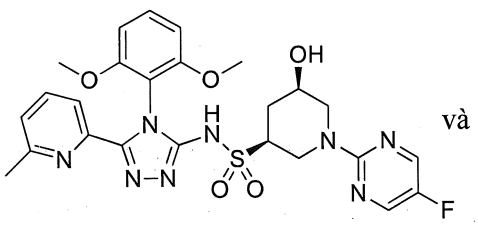
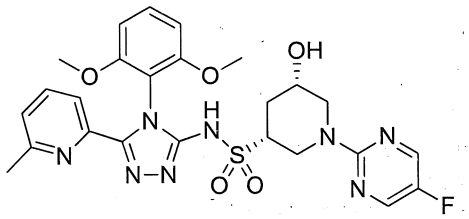
AcOH (250ml, 4330mmol) được bổ sung vào bình hyđro hóa loại dung tích 1-l. Nước (20ml) được bổ sung as đồng dung môi. Hỗn hợp này được sục N_2 trong thời gian 2 phút trước khi platin (IV) oxit hyđrat (8,42g, 37,1mmol) được bổ sung vào trong dòng N_2. Bình này được bố trí trên máy lắc Parr, được hút chân không và được nạp lại N_2 hai lần, và sau đó được đặt trong chân không và được nạp lại khí hyđro (bể chứa). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C ở điều kiện 50psi khí hyđro trong thời gian 24 giờ. Phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Tác nhân lọc có nhãn Celite® (20g) được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc sau khi khuấy trong thời gian 10 phút. bánh lọc được rửa bằng MeOH. Các chất hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 462.2 (8,91g, hiệu suất 100%) ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS-ESI (dương), m/z: 181,1 $(M+H)^+$.



462.3

(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 462.3. Hợp chất 462.2 (8,91g, 37,1mmol) và bazơ Hunig (32,3ml, 185mmol) trong DMF (80ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml. Tiếp đó, 2-clo-5-flo-pyrimiđin (18,32ml, 148mmol) được bổ sung vào và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 18 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô

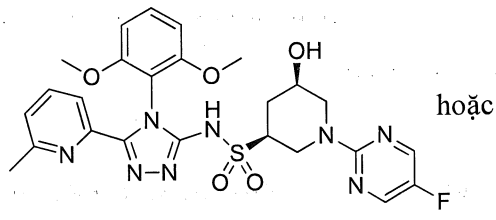
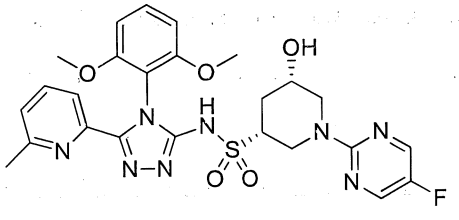
trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất 462.3 (3,7g, 10,93mmol, hiệu suất 36%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 277,0 $(M+H)^+$.


và


462.0

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 462.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất 462.3, 1.0, và 3.4 bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 462.0 được phân tách ở dạng các chất đồng phân không đối quang chính và ở dạng muối TFA. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 2H), 7,72 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,6, 4,2 Hz, 2H), 5,07 - 5,15 (m, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 1H), 3,73 - 3,79 (m, 6H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 3,06 - 3,15 (m, 1H), 2,88 (dd, *J*=13,0, 11,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,62 - 1,73 (m, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

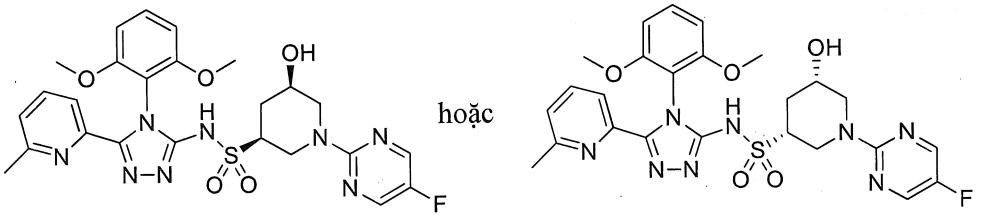
Ví dụ 463.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.


hoặc


463.0

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 463.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 462.0 đến các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 44g/phút MeOH (nguyên chất) + 36g/phút CO_2, 55% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 27°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 240nm. Phun 1,0ml dung dịch chứa 66mg mẫu được hòa tan trong 8ml MeOH; c= 8,25mg/ml và 8,25mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 6,0 phút, thời gian thực hiện = 9 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,70 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,6, 3,9 Hz, 2H), 5,09 - 5,13 (m, 1H), 4,84 (dd, *J*=12,6, 4,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,56 - 3,62 (m, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,88 - 2,89 (m, 1H), 2,54 (dd, *J*=12,5, 10,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,61 - 1,75 (m, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 464.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.

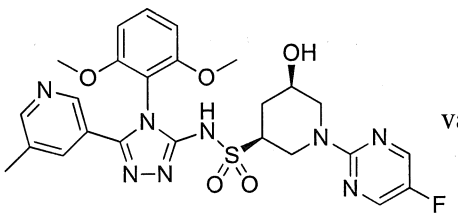


464.0

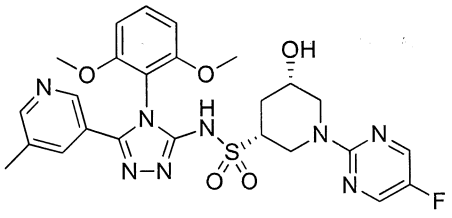
(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 464.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 462.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 463.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,69 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd,

J=8,3, 3,9 Hz, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,77-4,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (q, J=12,0 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 465.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.



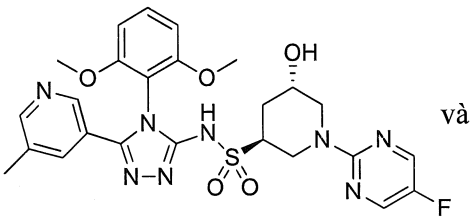
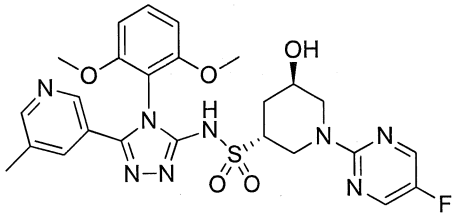
và



465.0

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 465.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất 462.3, 1.0 và 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co., Beijing, Trung quốc cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 465.0 được phân tách ở dạng các chất đồng phân không đối quang chính và ở dạng muối TFA. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*=8,68, 3,06 Hz, 2H), 4,92 (dd, *J*=13,45, 3,67 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J*=13,08, 4,52 Hz, 1H), 3,72 - 3,85 (m, 7H), 3,31 (dd, *J*=13,20, 10,03 Hz, 1H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 2,93 (dd, *J*=12,59, 9,41 Hz, 1H), 2,54 (d, *J*=12,72 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

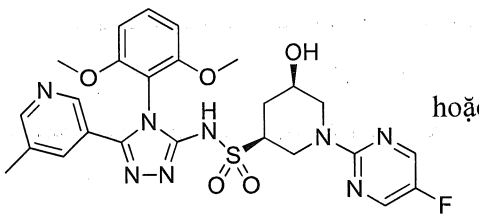
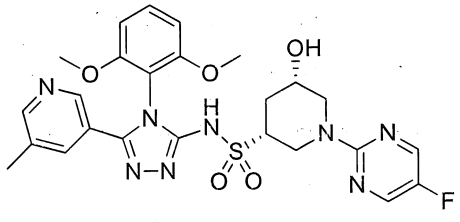
Ví dụ 466.0: Điều chế (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.


và


466.0

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 466.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách là hỗn hợp phụ gồm các chất đồng phân không đối ảnh và ở dạng muối TFA bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 465.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,53 (br. s., 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,26 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=8,56, 4,89 Hz, 2H), 5,00 (dt, *J*=12,96, 1,83 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=13,69 Hz, 1H), 4,14 (br. s., 1H), 3,78 - 3,85 (m, 6H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (d, *J*=13,45 Hz, 1H), 1,91 - 2,00 (m, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 467.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.

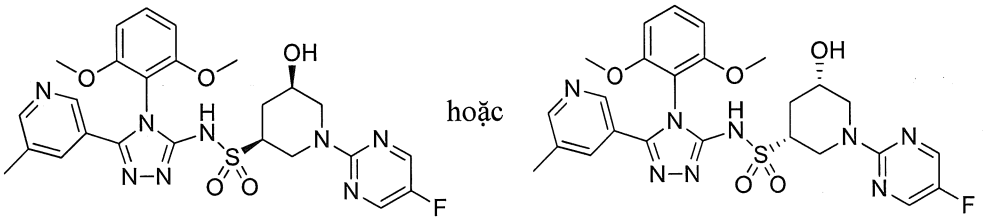

hoặc


467.0

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 467.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 465.0 đến các điều kiện SFC

dưới đây. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 21mm với 34g/phút MeOH (+20mM NH_3) + 46g/phút CO_2, 43% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 25°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 240nm. Phun 1,1ml chứa 80mg mẫu đã được hòa tan trong 22ml (theo tỷ lệ 3:2) MeOH:DCM, c= 3,6mg/ml tức là 4,0mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 9,5 phút, thời gian thực hiện = 13,0 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,44 (br. s., 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, *J*=8,56 Hz, 1H) 6,83 (dd, *J*=8,56, 2,20 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J*=12,96, 3,67 Hz, 1H), 4,77 - 4,84 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 6H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,14 (t, *J*=11,86 Hz, 1H), 2,87 (t, *J*=12,23 Hz, 1H), 2,46 - 2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,66 (q, *J*=11,98 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 468.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.

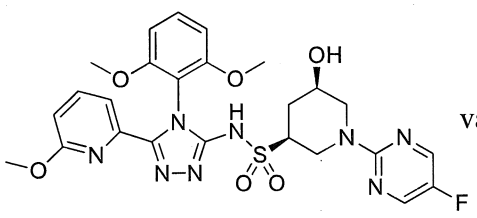
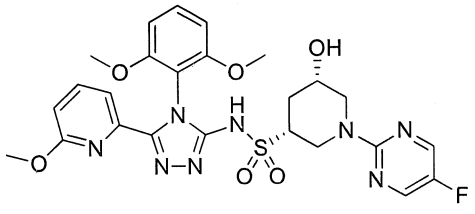


468.0

Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 468.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 465.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 467.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,44 (br. s., 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, *J*=8,56 Hz, 1H) 6,83 (dd, *J*=8,56, 2,20 Hz, 2H), 5,10 (dd, *J*=12,96, 3,67 Hz, 1H), 4,77 - 4,84 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 6H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,14 (t, *J*=11,86 Hz, 1H), 2,87 (t, *J*=12,23 Hz, 1H), 2,46 - 2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,66 (q, *J*=11,98 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 571,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 469.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-

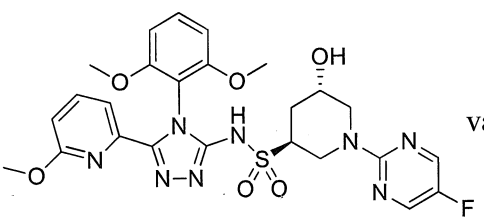
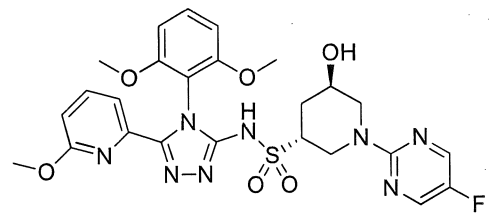
N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.


và


469.0

(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 469.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất 462.3, 1.0 và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 469.0 được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối ảnh chính và ở dạng muối TFA. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=7,34 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,73 - 6,85 (m, 3H), 5,05 - 5,14 (m, 1H), 4,80 - 4,87 (m, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 6H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (tt, *J*=11,92, 3,73 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J*=12,84, 11,62 Hz, 1H), 2,46 - 2,59 (m, 2H), 1,66 (q, *J*=12,15 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

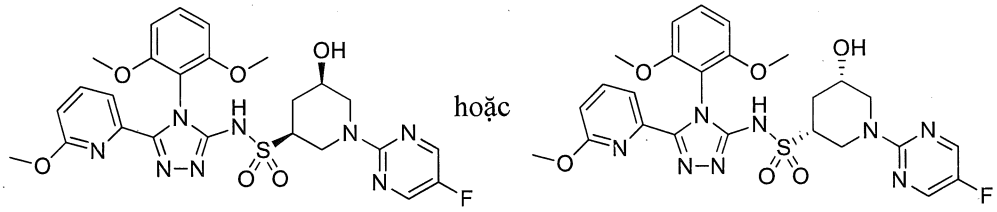
Ví dụ 470.0: Điều chế (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.


và


470.0

(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 470.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang phụ và ở dạng muối TFA như đã được bộc lộ đối với hợp chất 469.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,21 - 8,33 (m, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 3H), 4,97 - 5,05 (m, 1H), 4,61 (d, *J*=13,69 Hz, 1H), 4,13 (br. s., 1H), 3,70 - 3,82 (m, 6H), 3,45 (tt, *J*=11,07, 3,97 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,03 - 3,17 (m, 2H), 2,27 (d, *J*=13,69 Hz, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 471.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.

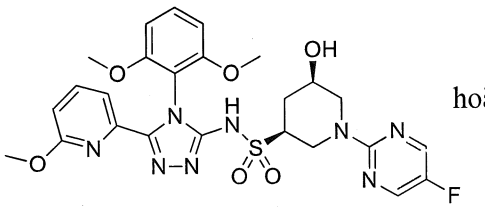


471.0

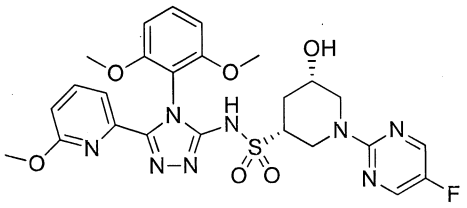
(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 471.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AS khi đưa hợp chất 469.0 đến các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 200 với cột AS có kích thước 250x21mm với 25g/phút MeOH (20mM NH_3) + 25g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ 21°C, bước sóng 297nm. Phun 2,5ml dung dịch chứa 70mg mẫu đã được hòa tan trong 10ml MeOH; c= 7,0mg/ml; 17,5mg/phun. Thời gian thực hiện = 9 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J*=8,44, 3,79 Hz, 2H), 6,76 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 5,05 - 5,15 (m, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,17 - 3,22 (m, 3H), 3,06 - 3,16

(m, 1H), 2,86 (dd, *J*=12,84, 11,37 Hz, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 2H), 1,66 (q, *J*=11,98 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 472.0: Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit.



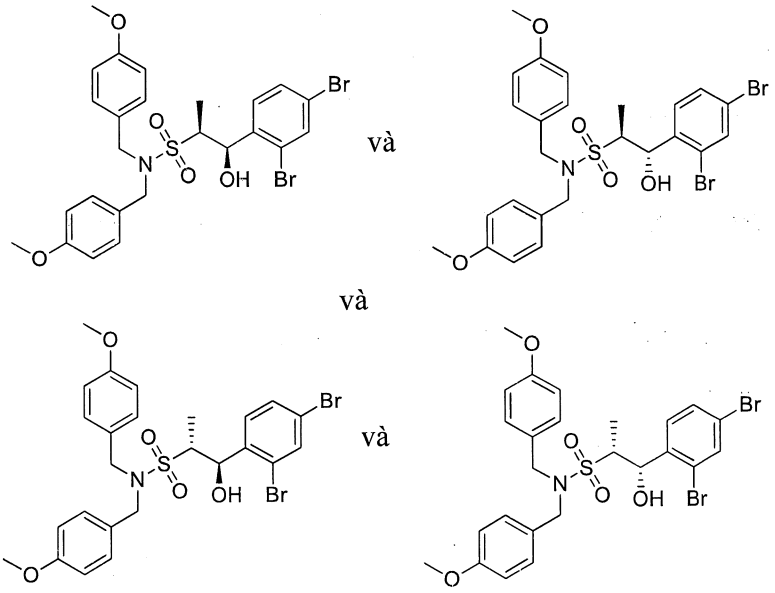
hoặc



472.0

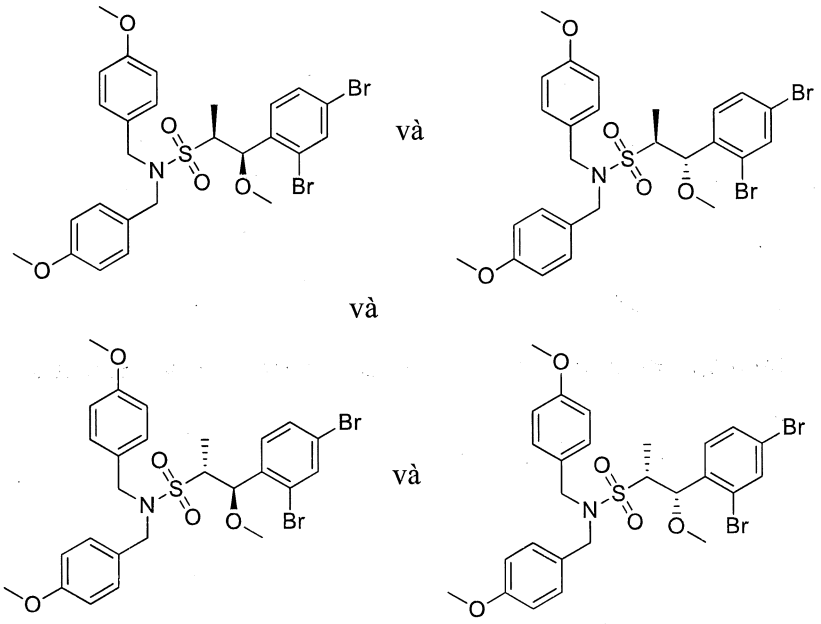
(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 472.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 469.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 471.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 2H), 7,68 - 7,77 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J*=8,44, 3,79 Hz, 2H), 6,76 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 5,05 - 5,15 (m, 1H), 4,81 - 4,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 3,17 - 3,22 (m, 3H), 3,06 - 3,16 (m, 1H), 2,86 (dd, *J*=12,84, 11,37 Hz, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 2H), 1,66 (q, *J*=11,98 Hz, 1H). LCMS-ESI (dương), m/z: 587,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 473.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



473.1

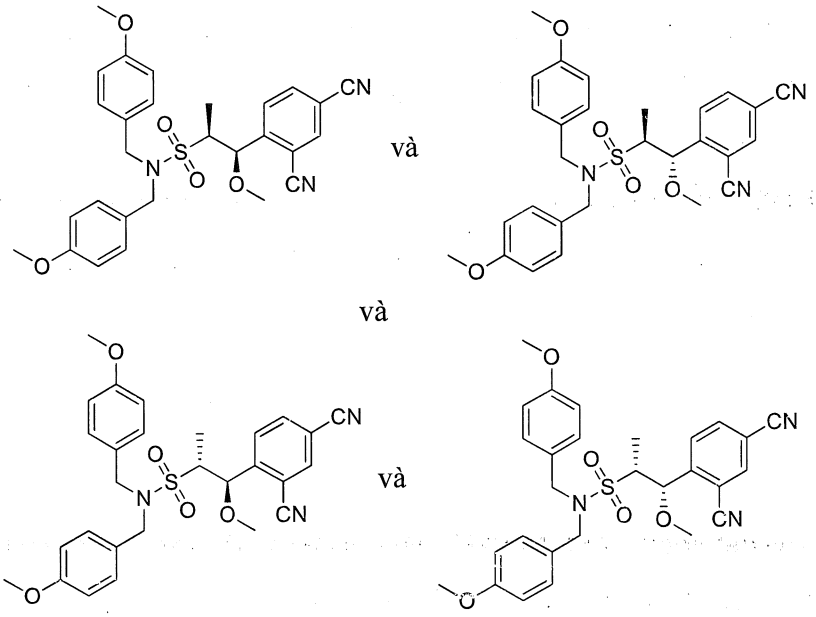
(1R,2S)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 473.1. Hợp chất 12.0 (3,06g, 8,76mmol) trong Me-THF (21,9ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. n-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan, 4,20ml, 10,51mmol) được bổ sung trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút và sau đó được để ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 20 phút. 2,4-đibromobenzalđehyt (2,54g, 9,63mmol) trong Me-THF (21,89ml) được bổ sung nhỏ giọt trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C vào và khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị sự hình thành sản phẩm của mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng rắn màu vàng nhạt mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 473.1 (4,9g, 7,99mmol, hiệu suất 91%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 634,0 $(M+Na)^+$.



473.2

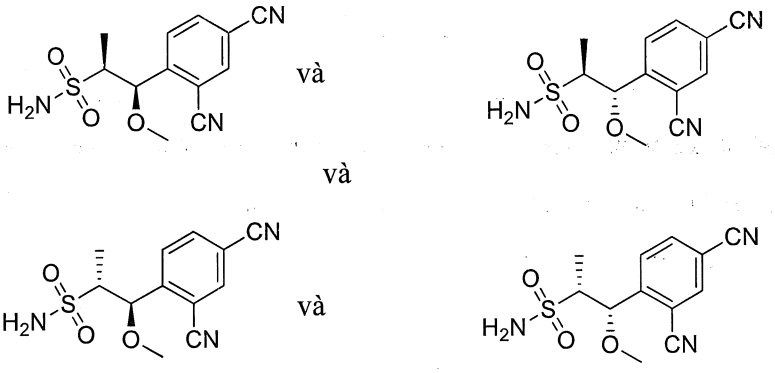
(1R,2S)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đibromophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 473.2. Hợp chất 473.1 (4,9g, 7,99mmol) trong Me-THF (53,3ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Kali bis-(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 8,79ml, 8,79mmol) được bổ sung vào trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút và sau đó được để ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Iođometan (0,546ml, 8,79mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và sau đó bể nước đá khô-axeton được loại bỏ và hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Phân tích LCMS chỉ thị sự hình thành của sản phẩm mong muốn nhưng phản ứng chưa hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế

theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 473.2 (5,0g, 7,97mmol, hiệu suất 100%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 626,0 $(M+H)^+$.



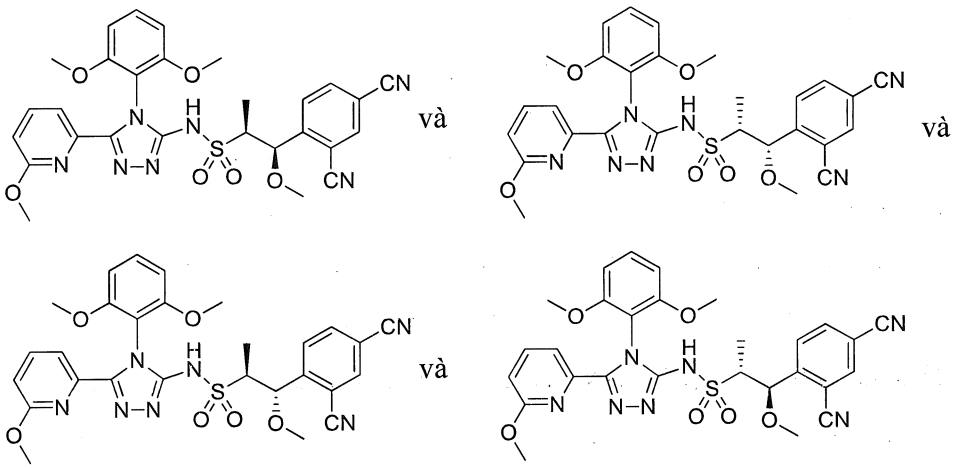
473.3

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 473.3. Hợp chất 472.2 (5,0g, 7,97mmol) trong DMA (53,1ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Trong N_2, xyanua kẽm (2,06g, 17,53mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi (0) (0,815g, 1,59mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và lọc. Dung dịch này được cô trong chân không ở nhiệt độ 75°C. Nguyên liệu thu được bằng cách đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất 473.3 (4g, 7,70mmol, hiệu suất 97%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 542,2 $(M+Na)^+$.



473.4

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 473.4. Hợp chất 473.3 (4g, 7,70mmol) và anisol (4,18ml, 38,5mmol) trong TFA (42,8ml, 7,70mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất 473.4 (1,6g, 5,73mmol, hiệu suất 74%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 302,1 $(M+Na)^+$.

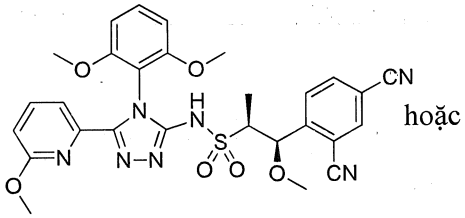


473.0

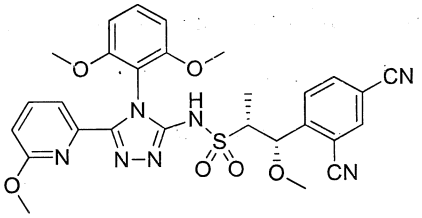
(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 473.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất 473.4, 1.0 và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình như được mô tả trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 473.0 được tách ở dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối ảnh, mà được tách hoàn toàn trong hai giai đoạn của quy trình tách không đối xứng SFC trong các điều kiện sau: Giai đoạn 1 (một cặp chất đồng phân không đối ảnh chính, pic thứ nhất và pic thứ tư trên cột LUX-2, thu được ở dạng sản phẩm tinh khiết quang trong các điều kiện sau): Thực hiện trên Thar 200 với cột LUX-2 có kích thước 150x30mm với 72ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 50g/phút CO_2, 60% đồng dung môi ở nhiệt độ 120g/phút. Nhiệt độ 20°C, bước sóng 293nm. Phun 4,5ml dung dịch chứa 299mg mẫu đã được hòa tan trong 32ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 5:3; c=9,3mg/ml; 42mg/lần phun. Thời gian của chu trình 8,5 phút, thời gian thực hiện = 11 phút. Giai đoạn 2 (cặp chất đồng phân không đối ảnh phụ, hai pic ở giữa theo các điều kiện nêu trên được tách trong các điều kiện sau): Thực hiện trên Thar 200 với cột CC4 có kích thước 150x30mm với 58ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 63g/phút CO_2, 48% đồng dung môi ở nhiệt độ 120g/phút. Nhiệt độ 20°C, bước sóng 293nm. Phun 0,8ml dung dịch chứa 18,0mg mẫu đã được hòa tan trong 2,5ml MeOH; c=7,2mg/ml; 5,76mg/lần phun. Thời gian thực hiện = 4 phút.

Ví dụ 474.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



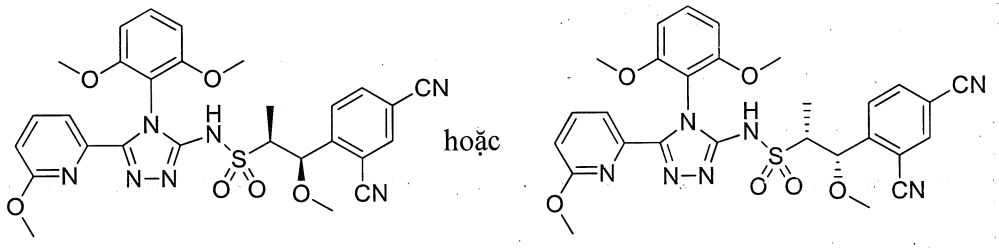
hoặc



474.0

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 474.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột LUX-2 theo phương pháp tách không đối xứng SFC đối với hợp chất 473.0 trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 473.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,8, 3,2 Hz, 2H), 7,43 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 2H), 6,76 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (dd, J=7,0, 4,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 6H), 1,27 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 475.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

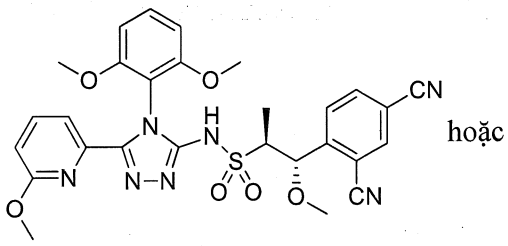
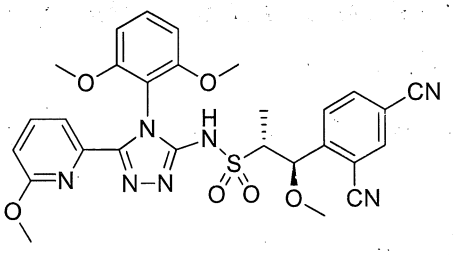


475.0

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 475.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra khỏi cột LUX-2 theo phương pháp tách không đối xứng SFC hợp chất 473.0 trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 473.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 476.0: Điều chế (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-

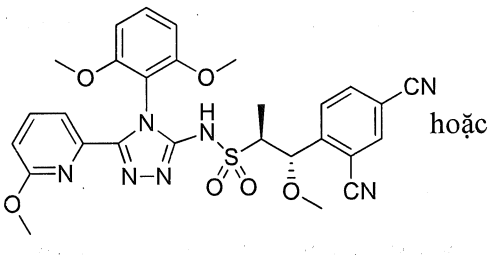
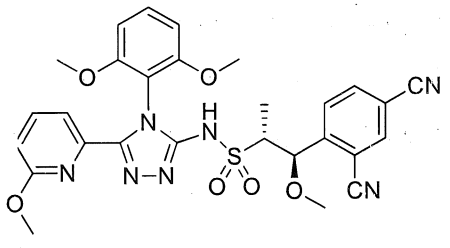
1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

 hoặc 

476.0

(1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 476,0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột LUX-2 theo phương pháp tách không đối xứng SFC hợp chất 473.0 trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 473.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 4,93 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=12,5 Hz, 6H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 477.0: Điều chế (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

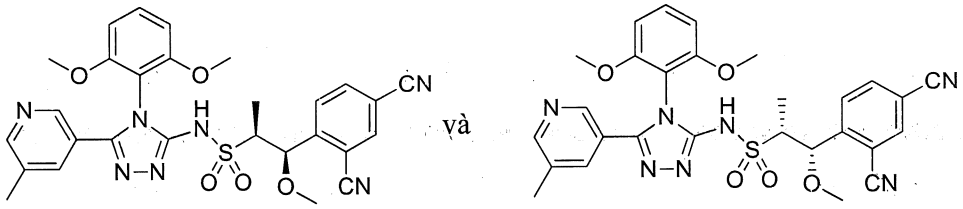
 hoặc 

477.0

(1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-

yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 477.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra khỏi cột LUX-2 theo phương pháp tách không đối xứng SFC hợp chất 473.0 trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 473.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 4,93 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J*=12,5 Hz, 6H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 590,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 478.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



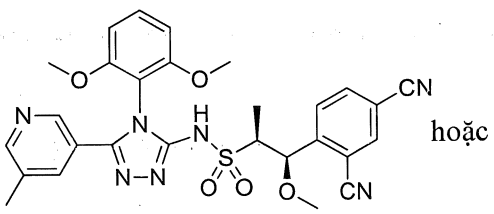
và

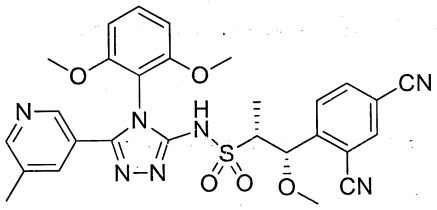
478.0

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 478.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ các hợp chất 473.4, 1.0 và 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co., Beijing, Trung quốc cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A. Hợp chất nêu ở đề mục 478.0 được phân tách hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang chính. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43-8,48 (m, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 2H), 5,17 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 479.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-

(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

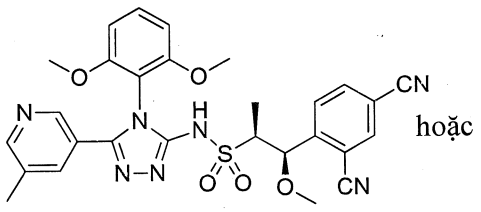


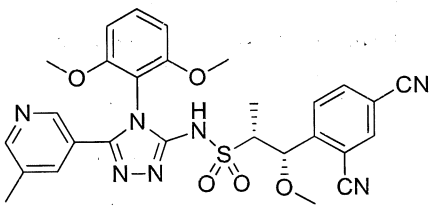
hoặc


479.0

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 479.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột OD-H khi đưa hợp chất 478.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột OD-H có kích thước 250 x 30mm với 16g/phút MeOH (+20mM NH_3) + 64g/phút CO_2, 20% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 215nm. Phun 0,3ml chứa 177mg mẫu được hòa tan trong 10ml MeOH (30% DCM); c= 17,7mg/ml và 5,3mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 14,5 phút, thời gian thực hiện = 22 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 2H), 5,17 (d, J=3,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 3H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 480.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

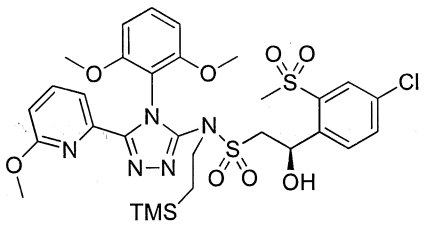


hoặc


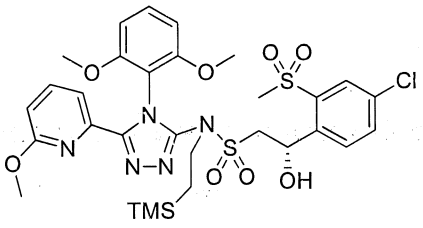
480.0

(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 480.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột OD-H khi đưa hợp chất 478.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 479.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 574,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 481.0: Điều chế (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit



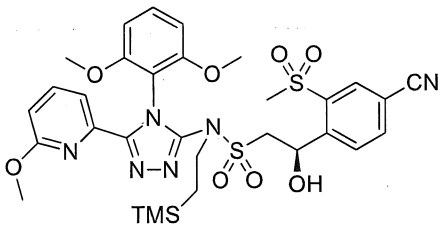
và



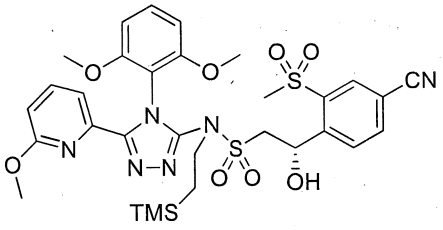
481.1

(S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 481.1. Hợp chất 4.0 (464mg, 0,92mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,440ml, 1,101mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Sau đó, bình này được lấy ra khỏi bể axeton-nước đá khô và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, 4-clo-2-(metylsulfonyl)-benzalđehyt (221mg, 1,01mmol) trong THF (3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào qua bơm phun trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 23°C trong tổng thời gian 2 giờ trước khi được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên

silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 481.1 (298mg, 0,41mmol, hiệu suất 44,8%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 724,1 $(M+H)^+$.

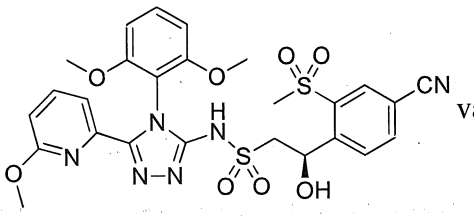


và

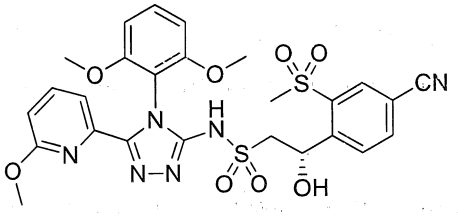


481.2

(S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 481.2. Hợp chất 481.1 (298mg, 0,41mmol), xyanua kẽm (48,3mg, 0,41mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (42,1mg, 0,082mmol) trong DMA (5ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 15 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 0% đến 100% EtOAc trong DCM) tạo ra hợp chất 481.2 (280mg, 0,39mmol, hiệu suất 95%) ở dạng bán rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương), m/z: 715,3 $(M+H)^+$.



và

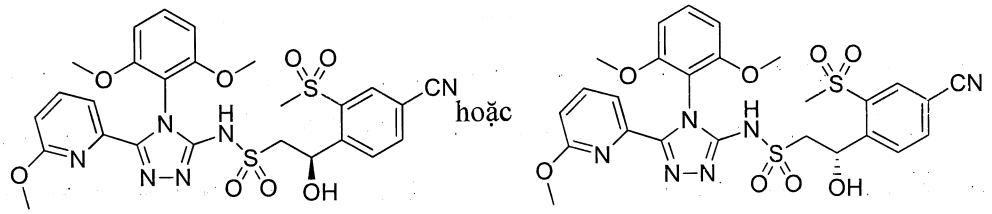


481.0

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-

4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 481.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 481.2 bằng cách khử bảo vệ như đã được mô tả trong Ví dụ 264.0. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,33 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,62 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,97 (dd, J=8,9, 2,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (dd, J=13,9, 2,4 Hz, 1H), 3,32 (dd, J=13,9, 9,0 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,10 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 615,2 $(M+H)^+$.

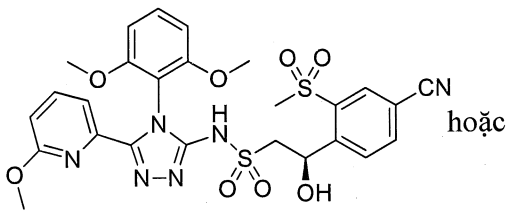
Ví dụ 482.0: Điều chế (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



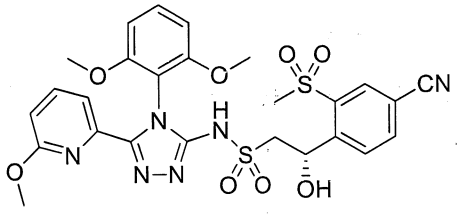
482.0

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 482.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột OD khi đưa hợp chất 481.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột OD có kích thước 250 x 21mm với 26,25g/phút MeOH (20mM NH_3) + 49g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 75g/phút. Nhiệt độ = 23°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 296nm. Phun 1,2ml chứa 32mg mẫu đã được hòa tan trong 5ml MeOH, c= 6,4mg/ml và 7,68mg mỗi lần phun. Thời gian thực hiện = 6 phút, thời gian của chu trình = 4 phút. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 6,06 (dd, J=7,4, 4,9 Hz, 1H), 3,78-3,81 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 615,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 483.0: Điều chế (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



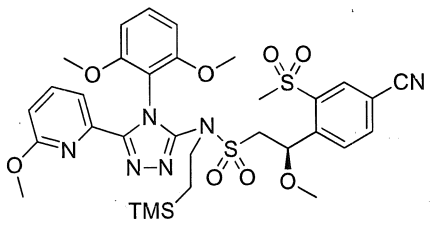
hoặc



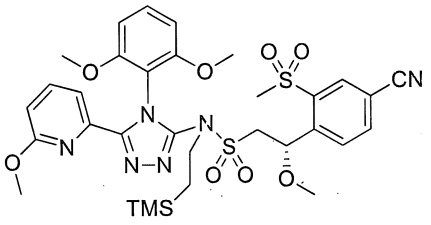
483.0

(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 483.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột OD khi đưa hợp chất 481.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 482.0.

Ví dụ 484.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



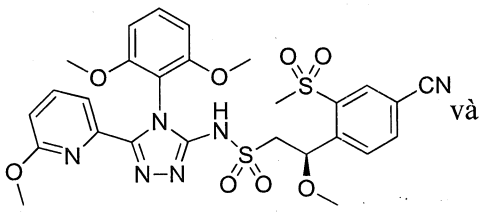
và

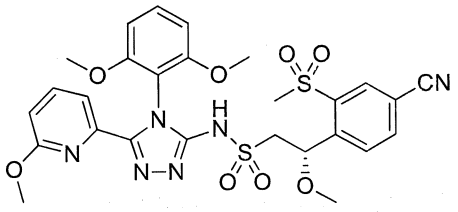


484.1

(S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit và (R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)etansulfonamit, Ví dụ 484.1. Hợp chất theo Ví dụ 481.2 (140mg, 0,20mmol) trong DMF (2,5ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 25ml. Natri hyđrua (phân tán 60% trong

dầu khoáng, 11,8mg, 0,29mmol) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút trước khi iođometan (0,018ml, 0,29mmol) được bổ sung vào và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 23°C trong thời gian 2,5 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 484.1 (122mg, hiệu suất 85%) ở dạng dầu đặc màu vàng nhạt, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS-ESI (dương), m/z: 729,2 $(M+H)^+$.

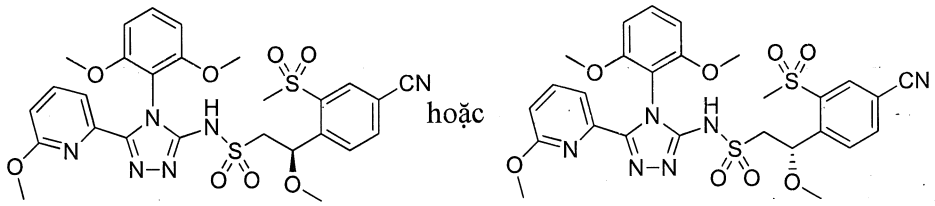


và


484.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 484.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 484.1 bằng cách khử bảo vệ như đã được mô tả trong Ví dụ 264.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10,94 (br. s., 1H), 8,35 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J*=7,6, 5,38 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 - 3,71 (m, 4H), 3,53 (dd, *J*=14,3, 7,7 Hz, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 3H), 3,18 - 3,20 (m, 3H), 3,01 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

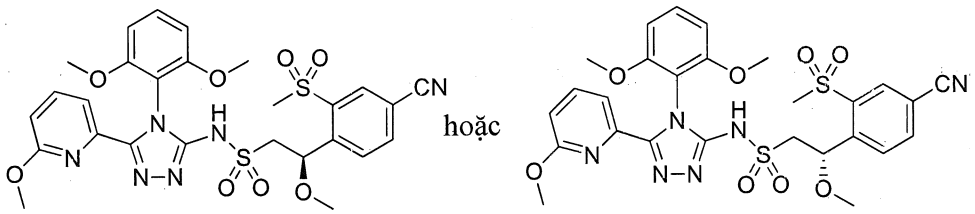
Ví dụ 485.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



485.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 485.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột IA khi đưa hợp chất 484.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột IA có kích thước 250 x 21mm với 40g/phút MeOH (20mM NH_3)+ 40g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 1ml chứa 35mg mẫu đã được hòa tan trong 8ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 1:1), c= 4,4mg/ml và 4,4mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 4 phút, thời gian thực hiện = 6 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CDOD) δ 8,33 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,2, 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 5,74 (dd, *J*=6,8, 5,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48-3,64 (m, 2H), 3,20 (d, *J*=6,1 Hz, 6H), 3,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 486.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.

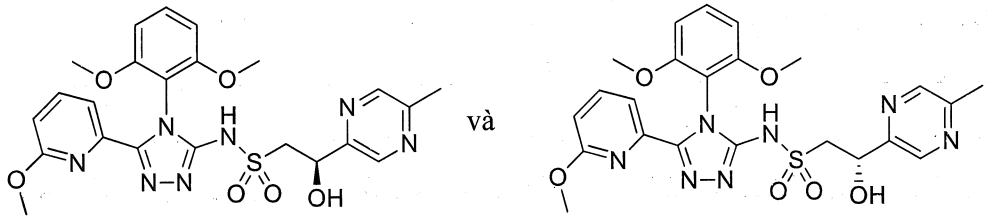


486.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-

xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 486.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IA khi đưa hợp chất 484.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 485.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDOD_3$) δ: 8,33 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,74-6,85 (m, 3H), 5,74 (dd, *J*=6,8, 5,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,20 (d, *J*=5,7 Hz, 6H), 3,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 629,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 487.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit.

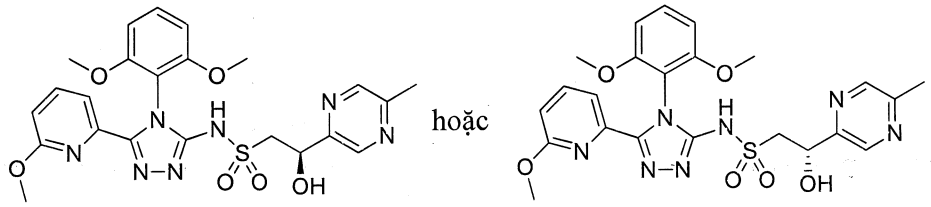


và

487.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, Ví dụ 487.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 4.0 và 5-metyl-2-pyrazincarbalđehyt (do ChemBridge Corporation, San Diego, CA cung cấp trên thị trường).

Ví dụ 488.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit.

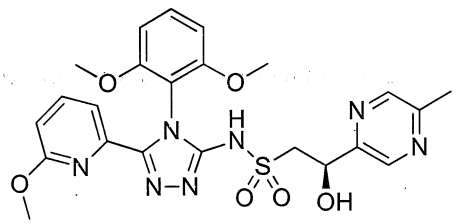


hoặc

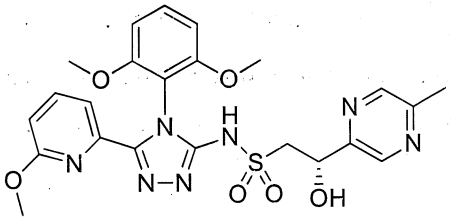
488.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, Ví dụ 488.0. Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 487.0 được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC. Hợp chất theo Ví dụ 488.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột CC4 bằng cách áp dụng các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 58g/phút MeOH (20mM NH_3) + 42g/phút CO_2, 58% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ = 22°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 276nm. Phun 3ml chứa 47mg mẫu đã được hòa tan trong 8ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 5:3), c= 5,9mg/ml và 17,7mg mỗi lần phun. Thời gian thực hiện = 14 phút; các phân đoạn được gom một cách thủ công. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, *J*=8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 3,68 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J*=14,2, 8,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 489.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit.



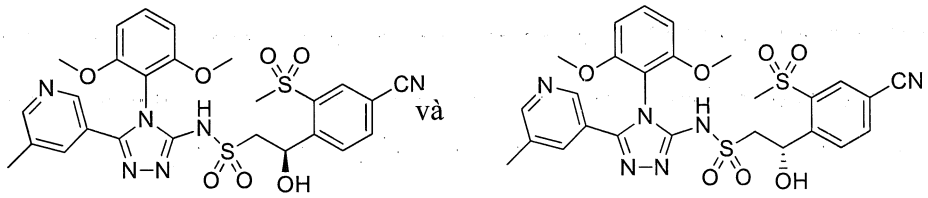
hoặc



489.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, Ví dụ 489.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột CC4 bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 488.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,3 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 5,23 (dd, J=8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (dd, J=14,2, 3,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=14,2, 8,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

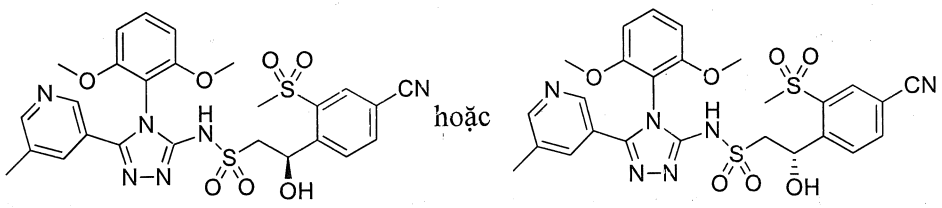
Ví dụ 490.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



490.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 490.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 481.0, bằng cách sử dụng hợp chất 6.0.

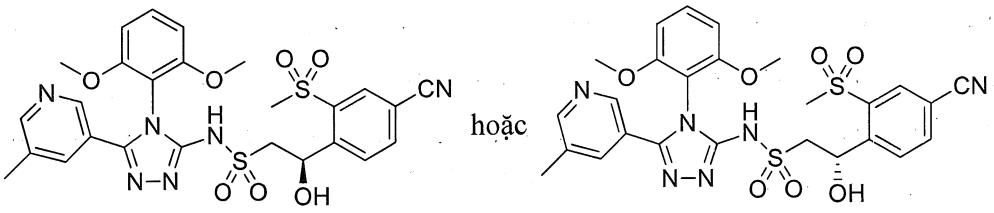
Ví dụ 491.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



491.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 491.0. Các chất đồng phân đối ảnh điều chế được theo Ví dụ 490.0 được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC. Hợp chất theo Ví dụ 491.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IC bằng cách áp dụng các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 350 SFC với cột IC có kích thước 150x50mm với 110ml/phút MeOH (nguyên chất) + 90g/phút CO_2, 55% đồng dung môi ở 200g/phút. Nhiệt độ = 19°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 276nm. Phun 4,8ml chứa 200mg mẫu được hòa tan trong 16ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 3:1); c = 12,5mg/ml, tức là 60mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 14,5 phút, thời gian thực hiện = 16 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,45 (br. s., 1H), 8,26 - 8,36 (m, 2H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J*=7,3, 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (dd, *J*=14,31, 4,77 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J*=14,3, 7,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 492.0: Điều chế (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

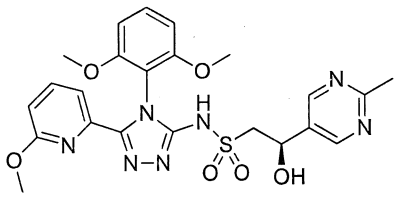
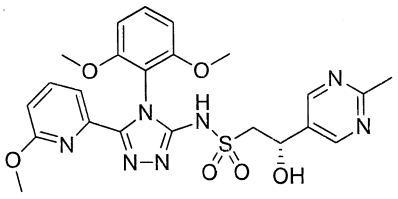


492.0

(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 492.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột IC bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 491.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,45 (br. s., 1H), 8,27-8,35

(m, 2H), 8,01-8,10 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,07 (dd, J=7,5, 4,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (dd, J=14,2, 4,8 Hz, 1H), 3,53 (dd, J=14,2, 7,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

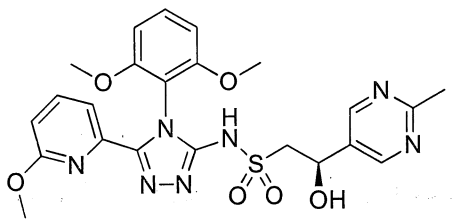
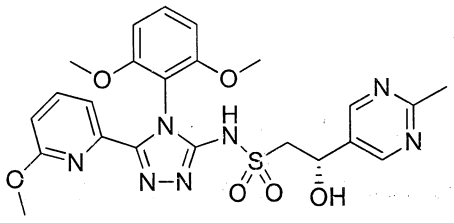
Ví dụ 493.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit.


và


493.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit và (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 493.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 4.0 và 2-metyl-pyrimiđin-5-carbalđehyt (do AstaTech, Inc., Bristol, PA cung cấp trên thị trường).

Ví dụ 494.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit.

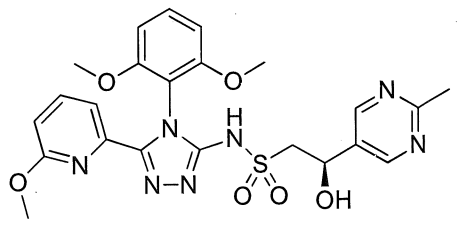

hoặc


494.0

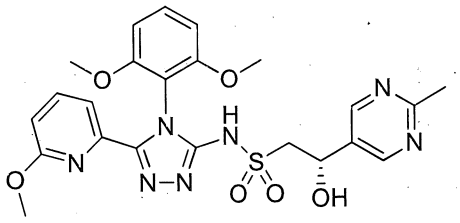
(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimeto-

xyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit, Ví dụ 494.0. Các chất đồng phân đối ảnh điều chế được theo Ví dụ 493.0 được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC như đã được bộc lộ. Hợp chất theo Ví dụ 494.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AD-H bằng cách áp dụng các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 45ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 45g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 90g/phút. Nhiệt độ = 20°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 296nm. Phun 3,0ml chứa 251mg mẫu được hòa tan trong 15ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1, c= 16,7mg/ml và 50,1mg mỗi lần phun. Các phân đoạn được gom một cách thủ công. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 2H), 7,73 (dd, *J*=8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J*=8,3, 0,7 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J*=7,1, 5,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 3,19 (s, 3H),2,69 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 495.0: Điều chế (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit.



hoặc

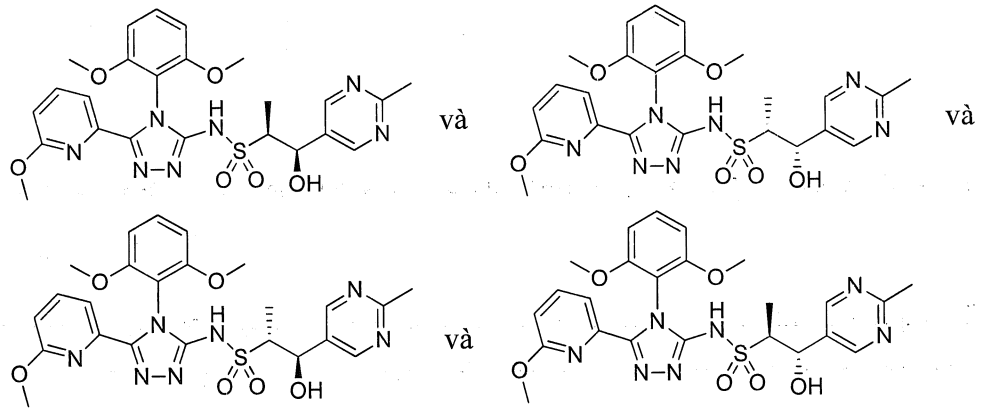


495.0

(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit hoặc (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit. Ví dụ 495.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AD-H bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 494.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 2H), 7,73 (dd, J=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,76 (dd, J=8,3, 0,7 Hz, 1H), 5,14 (dd, J=7,1, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 (dd,

J=14,2, 7,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J=14,1, 5,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 496.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

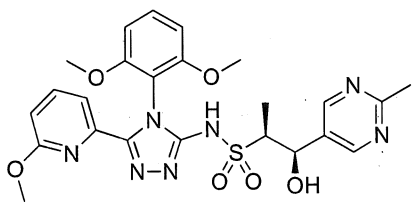
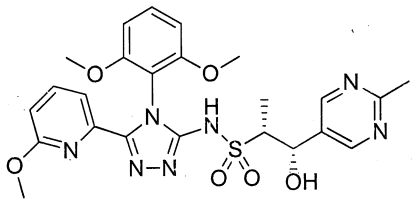
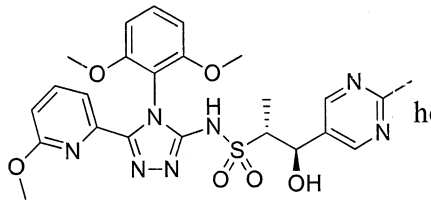
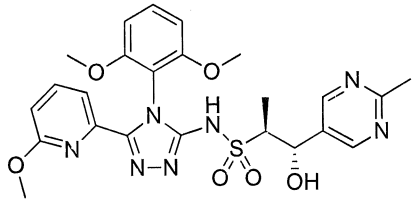


496.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 496.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 5.0 và 2-metyl-pyrimiđin-5-carbalđehyt (do AstaTech, Inc., Bristol, PA cung cấp trên thị trường). LCMS-ESI (dương), m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 497.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

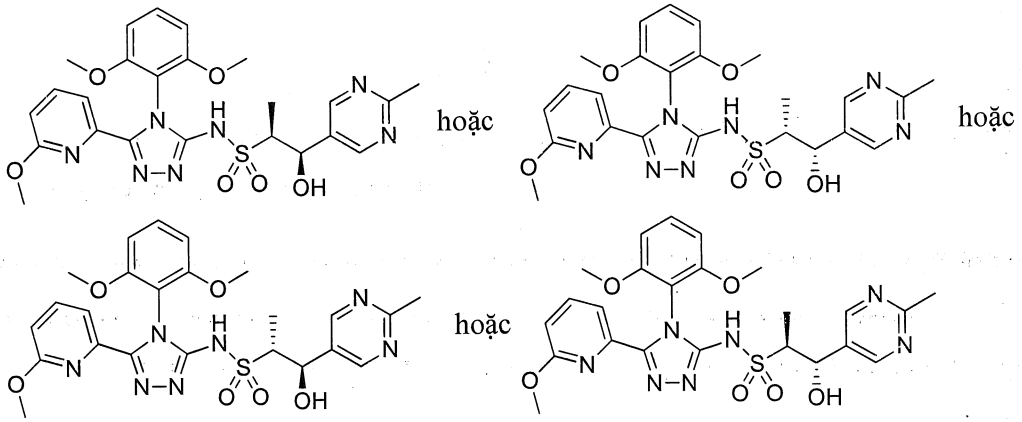

hoặc

hoặc

hoặc


497.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 497.0. Các chất đồng phân đối ảnh theo Ví dụ 496.0 được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC nêu dưới đây. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi phun hợp chất 496.0 vào cột AD-H bằng cách áp dụng các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột AD-H có kích thước 400x30mm với 36ml/phút EtOH (20mM NH_3) + 74g/phút CO_2, 33% đồng dung môi ở 110g/phút. Nhiệt độ = 20°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 0,5ml chứa 395mg mẫu đã được hòa tan trong 14ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1, c= 28,2mg/ml và 14,1mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 12 phút, thời gian thực hiện 18 phút. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,84 (s, 3H),

3,70 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 498.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

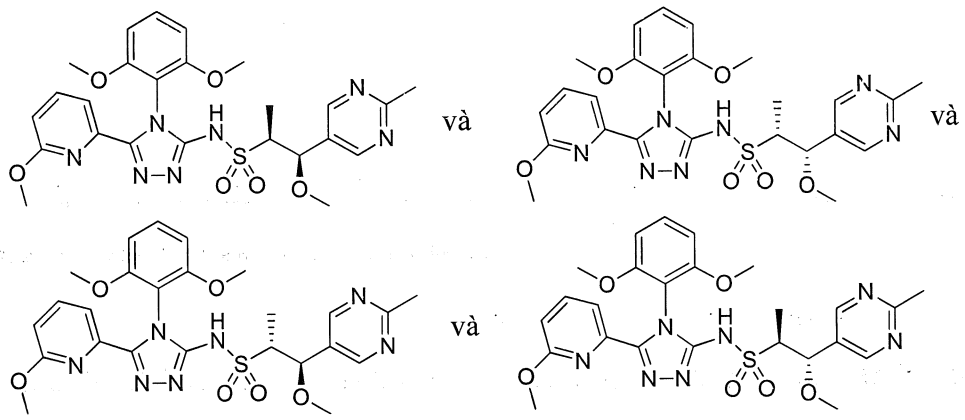


498.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. Ví dụ 498.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra khi phun hợp chất 496.0 vào cột AD-H bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 497.0. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2) δ: 8,49 (s, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,34 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65 (ddd, *J*=8,3, 5,7, 0,9 Hz, 2H), 6,59 (dd, *J*=8,5, 0,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,75 (s, 3H),

3,62 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (dd, *J*=7,0, 1,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,10 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 542,2 (M+H)+.

Ví dụ 499.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

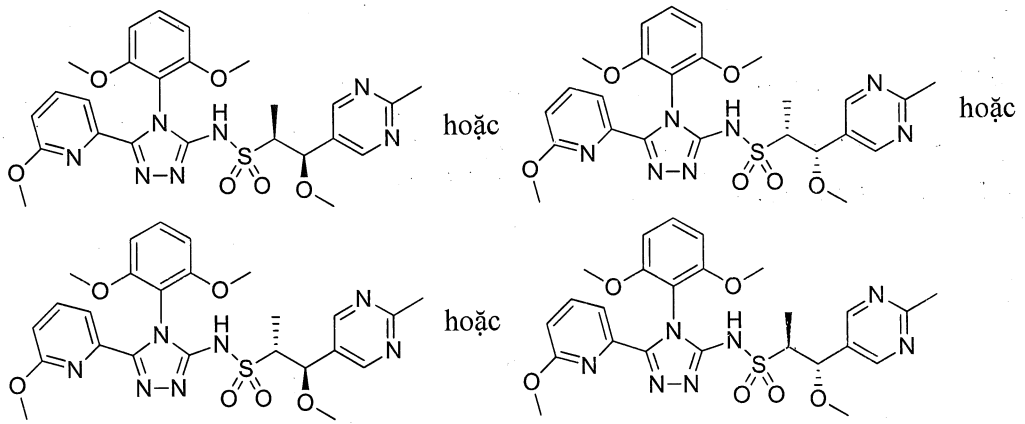


499.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 499.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C, bằng cách sử dụng hợp chất 4.0 và 2-metyl-pyrimiđin-5-carbalđehyt (do AstaTech, Inc., Bristol, PA cung cấp trên thị trường). LCMS-ESI (dương), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 500.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

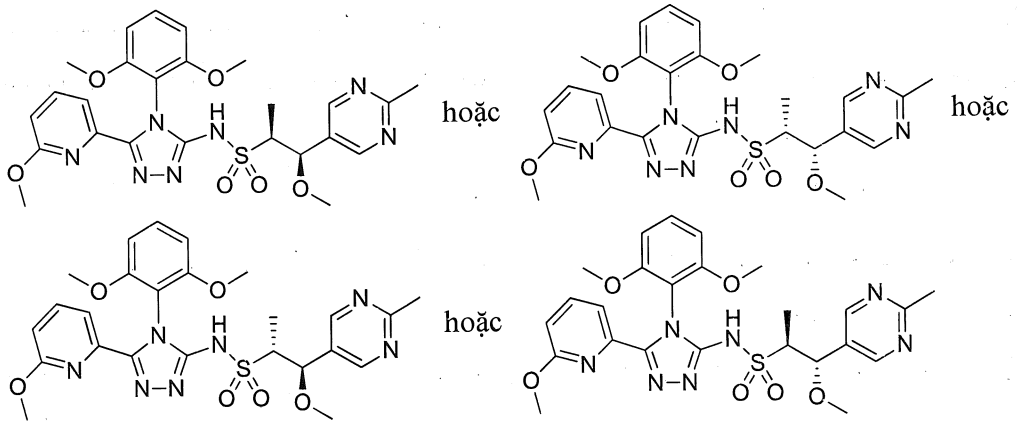


500.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 500.0. Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 499.0 được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC như đã được bộc lộ. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ ba trên cột IC (chất đồng phân thứ ba rửa giải ra khi phun hợp chất 499.0 vào cột IC) trong điều kiện SFC nêu dưới đây. Thực hiện trên Thar 350 SFC với các cột IC có kích thước 30x150 + 30x250mm liên tiếp nhau với 50ml/phút EtOH (20mM NH_3) + 50g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 50g/phút. Nhiệt độ = 24°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 2,0ml chứa 435mg mẫu đã được hòa tan trong 20ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; c= 21,8mg/ml, và 43,6mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 13,5 phút, thời gian thực hiện 18 phút. Pic thứ ba hợp chất 500.0 và pic thứ tư hợp chất 501.0 thu được tinh khiết trong khi pic thứ nhất và pic thứ hai bị chồng lấn một phần. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân ở pic thứ nhất và pic thứ hai được tách trên cột OD-H theo quy trình

tinh chế Giai đoạn 2 nêu dưới đây. Thực hiện trên Thar 350 SFC với các cột OD-H có kích thước 21x150 + 21x250mm liên tiếp nhau với 15,40ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 54,00g/phút CO_2, 22% đồng dung môi ở 70g/phút. Nhiệt độ = 24°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 4,8ml chứa 117mg mẫu đã được hòa tan trong 10ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; c= 1,17mg/ml, và 5,617mg mỗi lần phun. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 2H), 7,74 (dd, *J*=8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,47 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 6,77 (dd, *J*=8,3, 0,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 555,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 501.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

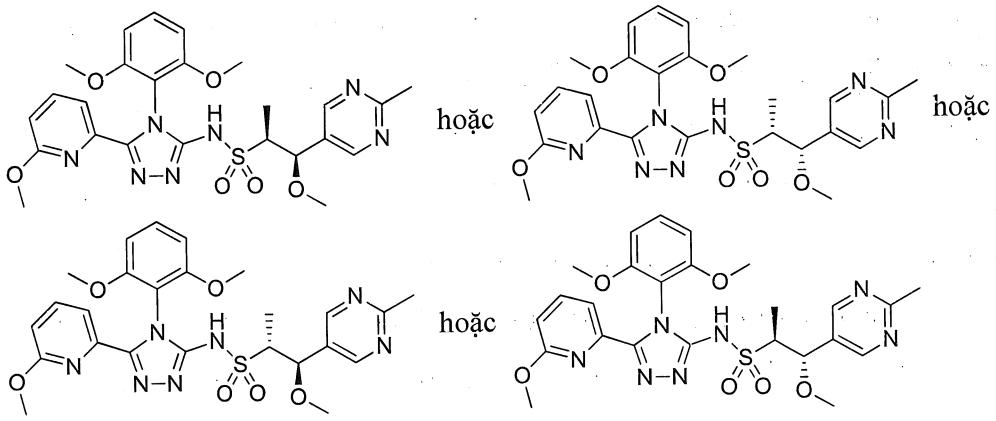


501.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-

propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, 501.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra khi phun hợp chất 499.0 vào cột IC bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 500.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,48 (br. s., 2H), 7,74 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J=7,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,60 đến 4,66 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 555,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 502.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

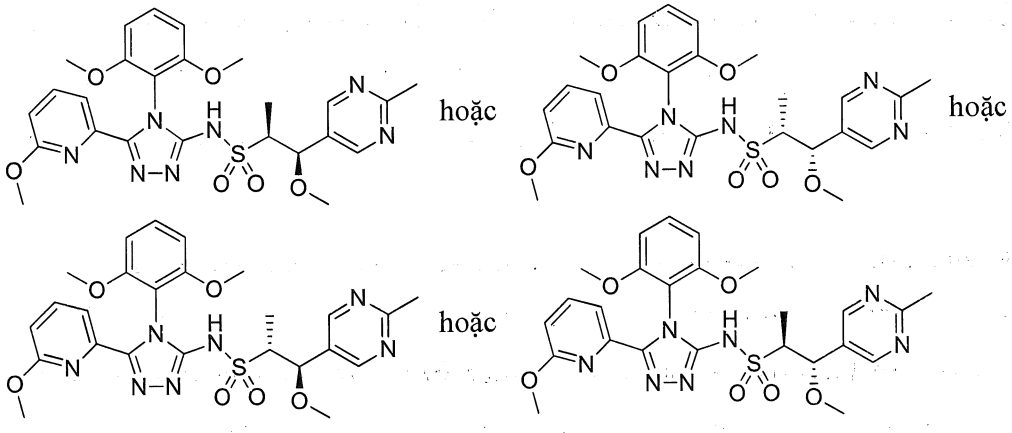


502.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-

4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 502.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra khỏi cột OD. Nó thu được từ bước tinh chế giai đoạn hai đối với hợp chất 499.0 trên cột OD trong điều kiện SFC như đã được bộc lộ trong Ví dụ 500.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 2H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J=7,2 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 503.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

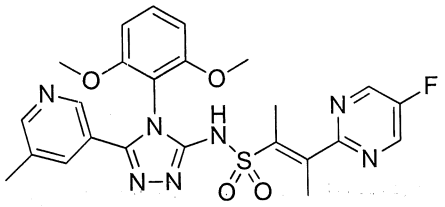


503.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-

4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 503.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra khỏi cột OD. Nó thu được từ bước tinh chế giai đoạn hai 499.0 trên cột OD trong điều kiện SFC như đã được bộc lộ trong Ví dụ 500.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3CN) δ 8,53 (s, 2H), 7,75 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 3H), 4,67 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 3H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,11 (d, J=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 556,0 $(M+H)^+$.

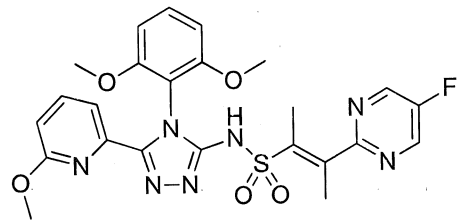
Ví dụ 504.0: Điều chế (2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit.



504.0

(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit, Ví dụ 504.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ B, bằng cách sử dụng các hợp chất 2.0 và 10.05. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 8,96 (d, *J*=0,7 Hz, 2H), 8,49 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 6,83 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,30 (d, *J*=1,7 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (d, *J*=1,5 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 525,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 505.0: Điều chế (2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit.

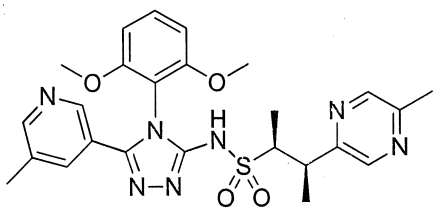


505.0

(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit, Ví dụ 505.0. Hợp chất nêu ở đề mục này

được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ B, bằng cách sử dụng các hợp chất 2.2 và 10.05. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,95 (d, *J*=0,7 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J*=8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,11 (s, 3H) 2,30 (d, *J*=1,5 Hz, 3H) 1,82 (d, *J*=1,5 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 541,8 $(M+H)^+$.

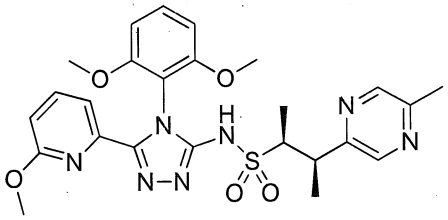
Ví dụ 506.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.



506.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 506.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ B, bằng cách sử dụng các hợp chất 2.0 và 10.3. ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8,43 - 8,58 (m, 3H) 8,25 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,43 (t, *J*=8,56 Hz, 1H), 6,64 (t, *J*=8,80 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,42 - 3,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (t, *J*=7,34 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương), m/z: 523,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 507.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.

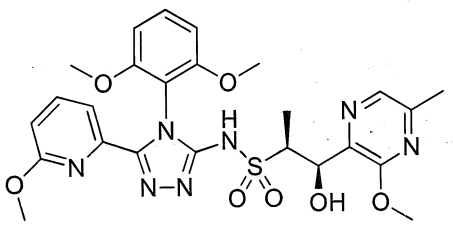
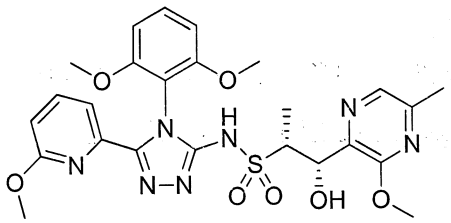
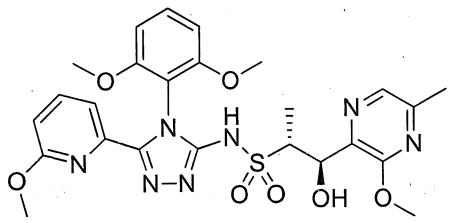
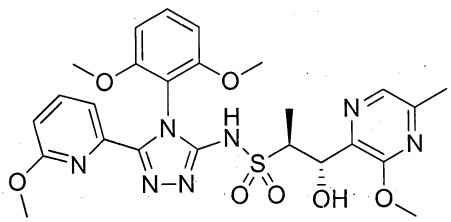


507.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 507.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ B, bằng cách sử dụng các hợp chất 2.2 và 10.3. ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55 - 7,76 (m, 2H), 7,44

(t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,59 - 6,84 (m, 3H), 3,75 (m, 6H), 3,47 - 3,66 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=9,2, Hz, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 508.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

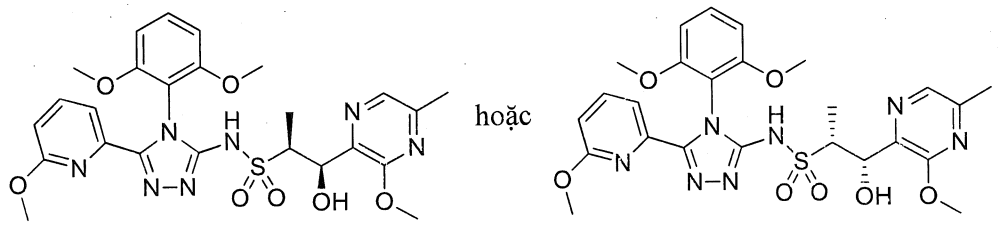

và

và

và


508.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 508.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C, bằng cách sử dụng hợp chất 5.0 và 3-metoxy-5-metyl-

pyrazincarboxaldehyt (do ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ cung cấp trên thị trường). Chất đồng phân không đối quang chính và phụ được tách như đã được bộc lộ trong các Ví dụ dưới đây.

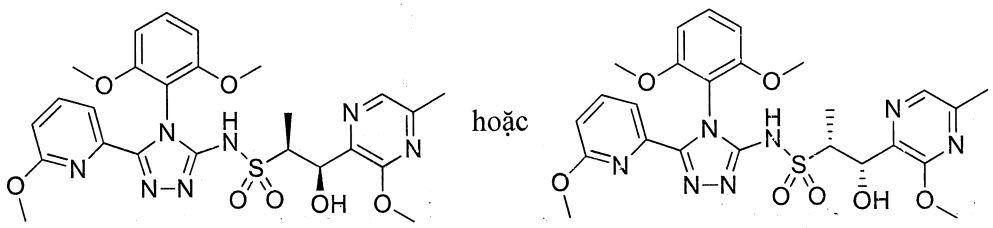
Ví dụ 509.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



509.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 509.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải trên cột IC khi đưa hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang chính theo Ví dụ 508.0. Các điều kiện tách trên cột IC là như sau. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IC có kích thước 250x21mm với 41ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 34g/phút CO_2, 55% đồng dung môi ở 75g/phút. Nhiệt độ = 35°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 299nm. Phun 1,5ml chứa 110mg mẫu đã được hòa tan trong 20ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 3:1; c= 5,5mg/ml và 8,25mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 3,75 phút, thời gian thực hiện 8 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 3H), 5,58 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H),1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 572,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 510.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

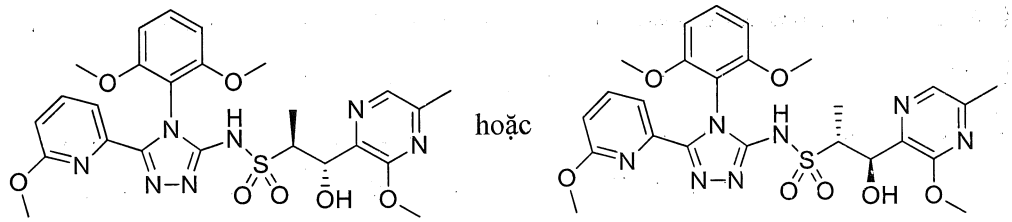


hoặc

510.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 510.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải trên cột IC như điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 509.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 3 H), 5,58 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H),1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 572,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 511.0: Điều chế 1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-i,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



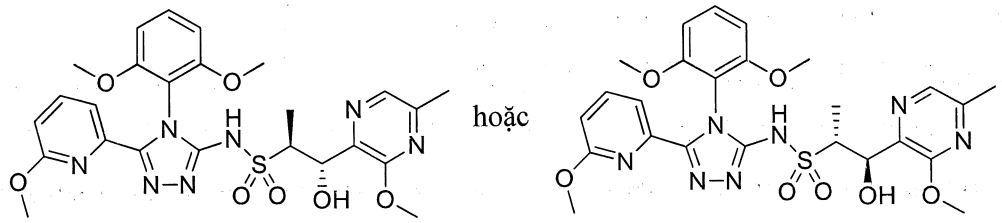
hoặc

511.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 511.0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang phụ theo Ví dụ 508.0 được tách. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải trên cột CC4 trong các điều kiện sau. Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột CC4 có kích thước 250x30mm với 66ml/phút MeOH (20mM NH_3) +

54g/phút CO_2, 55% đồng dung môi ở nhiệt độ 120g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 296nm. Phun 3,0ml chứa 116mg mẫu đã được hòa tan trong 20ml MeOH; c= 5,8mg/ml và 17,4mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình = 9 phút, thời gian thực hiện = 15 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=8,6, 2,5 Hz, 2H), 6,73 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 – 3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 572,1 $(M+H)^+$.

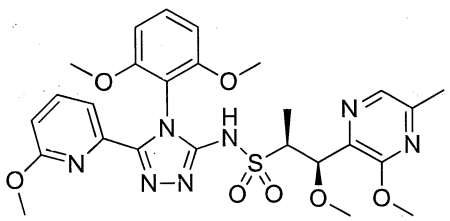
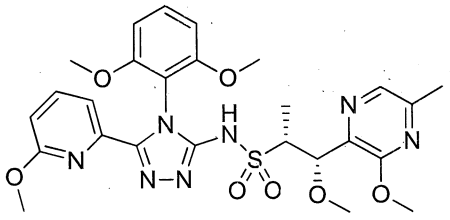
Ví dụ 512.0: Điều chế 1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



512.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 512.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải trên cột CC4 như được mô tả trong Ví dụ 511.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,18 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 – 3,72 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,09 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 572,2 $(M+H)^+$.

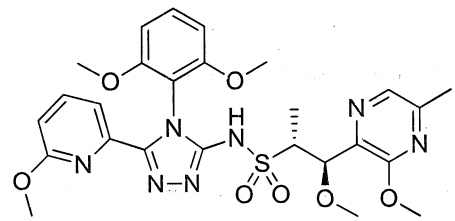
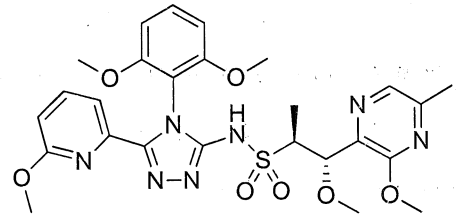
Ví dụ 513.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

 và 

513.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 513.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 5.0 và 3-metoxy-5-metyl-pyrazincarboxalđehyt (do ACES Pharma, Inc., Princeton, NJ cung cấp trên thị trường). Việc tạo ra ete được thực hiện theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 22.0. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang chính. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,09 (br. s., 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (dt, *J*=4,7, 4,0 Hz, 2H), 5,20 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (qd, *J*=7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,45 (s, 3H),1,40 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 514.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

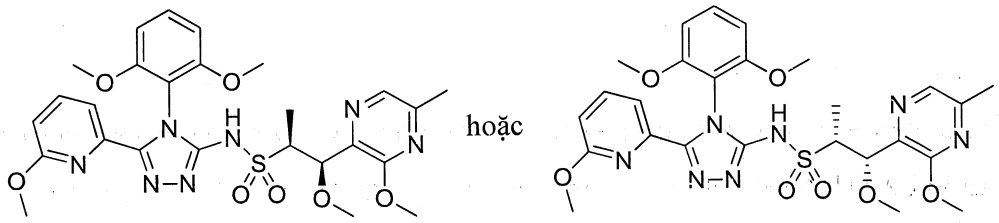
 và 

514.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-

metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 514.0. Bước rửa giải tiếp hỗn hợp phản ứng được bộc lộ trong Ví dụ 513.0, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối ảnh phụ. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,76 (dd, *J*=8,3, 0,7 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,03 (d, *J*=7,09 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

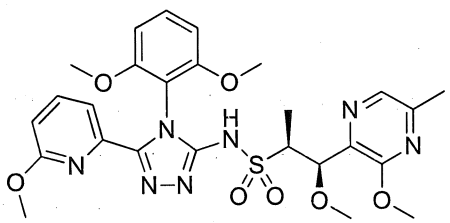
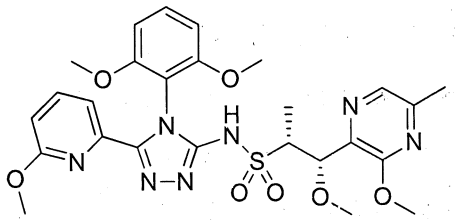
Ví dụ 515.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



515.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 515.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 513.0 đến các điều kiện dưới đây bằng cách sử dụng cột CC4. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250x30mm với 36ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 44g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 38°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 296nm. Phun 1,0ml 110mg mẫu được hòa tan trong 30ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; c= 3,7mg/ml và 3,7mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 7 phút, thời gian thực hiện 13 phút. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,6, 4,2 Hz, 2H), 5,20 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (qd, *J*=7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

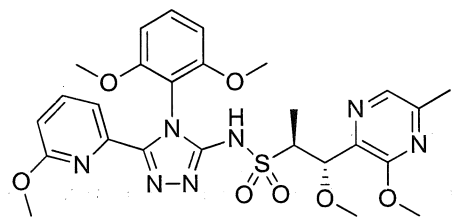
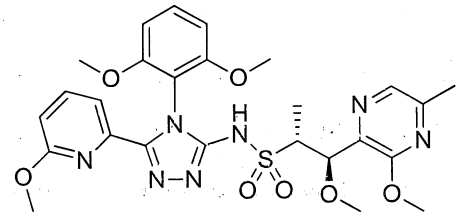
Ví dụ 516.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.


hoặc


516.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 516.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải trên cột CC4 như được mô tả trong Ví dụ 515.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,5, 4,3 Hz, 2H), 5,20 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 517.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

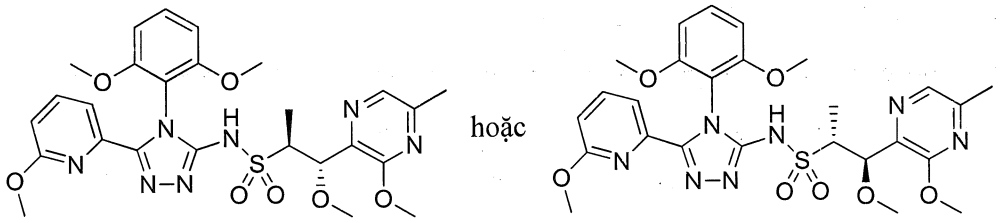

hoặc


517.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-

metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 517.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 514.0 đến các điều kiện dưới đây trên cột IC. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IC có kích thước 250x21mm với 21ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 39g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 60g/phút. Nhiệt độ = 28°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 215nm. Phun 0,3ml chứa 66mg mẫu đã được hòa tan trong 15ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1; c= 4,4mg/ml và 1,3mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 9 phút, thời gian thực hiện 19 phút. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1 H), 7,56 - 7,69 (m, 2 H), 7,32 (t, J=8,44 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J=7,34, 1,96 Hz, 1 H), 6,56 - 6,66 (m, 2 H), 4,91 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,86 (quin, J=7,34 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 1,16 (d, J=7,09 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 518.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

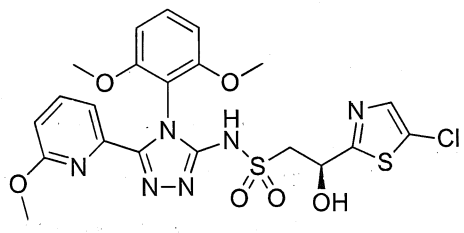
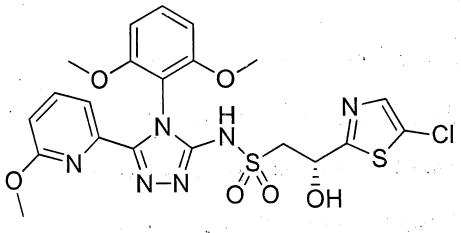


518.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamitpropansulfonamit Ví dụ 518.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải trên cột IC như được mô tả trong Ví dụ 517.0. ^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ ppm 8,05 (br. s, 1 H), 7,60 - 7,62 (m, 2 H), 7,31 (t, J=8,44 Hz, 1 H), 6,70 ((br. s, 1 H), 6,61 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 4,91 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,86 – 3,89 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,18 (s, 6 H), 2,47 (s, 3 H), 1,17 (br. s, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 586,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 519.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(5-clo-

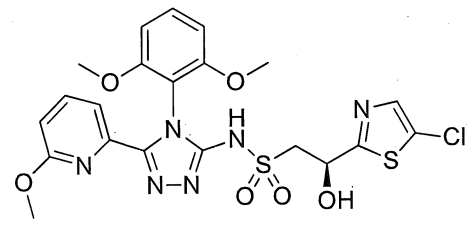
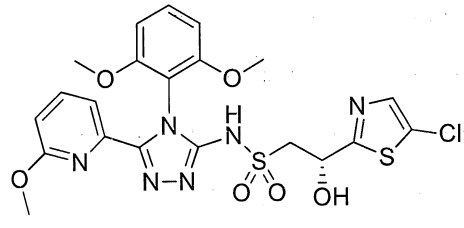
1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.


và


519.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit và (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 519.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 4.0 và 5-clothiazol-2-carboxalđehyt (do Acros Organics cung cấp trên thị trường). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,70 - 7,76 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 5,31 (dd, *J*=9,4, 2,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 7H), 3,30 - 3,36 (m, 2H), 3,17 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 520.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.

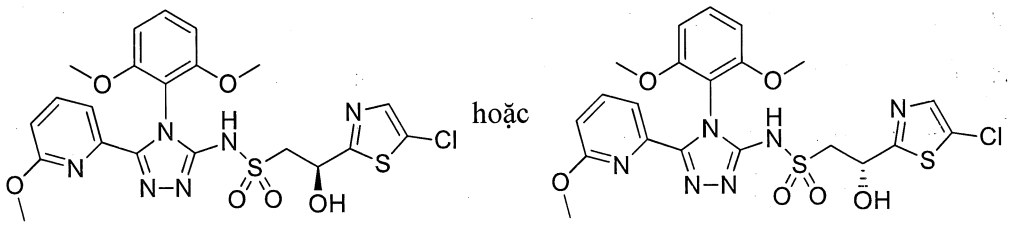

hoặc


520.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 520.0. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh gồm hợp chất theo Ví dụ 519.0 và là chất đồng phân thứ nhất để

rửa giải ra khỏi cột IC bằng cách áp dụng các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IC có kích thước 250x21mm với 26,25ml/phút EtOH (20mM NH_3) + 48,7g/phút CO_2, 35% đồng dung môi ở 75g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 1,0ml chứa 133mg mẫu đã được hòa tan trong 15ml MeOH; c= 8,9mg/ml và 8,9mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 6 phút, thời gian thực hiện 9 phút. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 6,64 (ddd, *J*=12,7, 8,6, 0,7 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J*=10,3, 1,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J*=14,1, 1,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (dd, *J*=14,2, 10,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

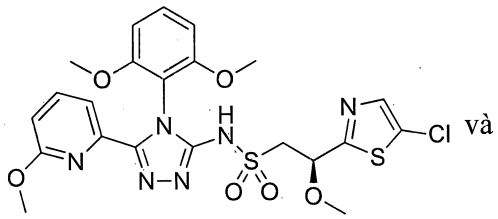
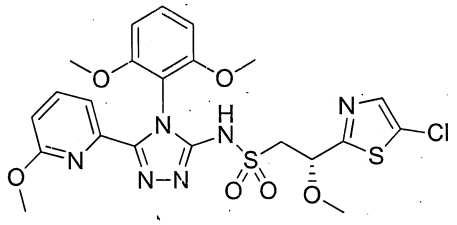
Ví dụ 521.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit.



521.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, Ví dụ 521.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột IC bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 520.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 6,64 (ddd, *J*=12,7, 8,56, 0,7 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J*=10,3, 1,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J*=14,1, 1,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (dd, *J*=14,2, 10,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

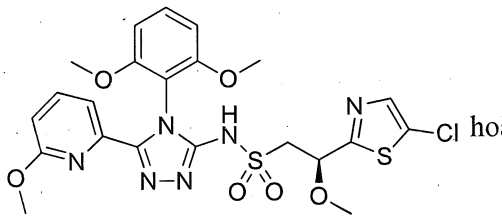
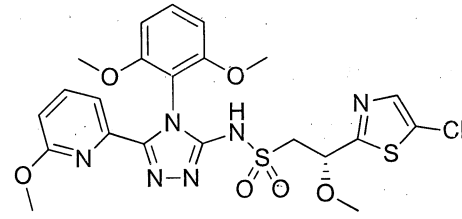
Ví dụ 522.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.

 và 

522.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit và (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 522.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ C bằng cách sử dụng hợp chất 4.0 và 5-clothiazol-2-carboxalđehyt (do Acros Organics cung cấp trên thị trường). Việc tạo ra ete được thực hiện theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 22.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,75 (td, *J*=8,3, 0,7 Hz, 3H), 4,95 (dd, *J*=8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,72 (d, *J*=2,5 Hz, 6H), 3,51 - 3,56 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 567,0 $(M+H)^+$. Các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp tách không đối xứng SFC như đã được mô tả trong Ví dụ 523.0.

Ví dụ 523.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.

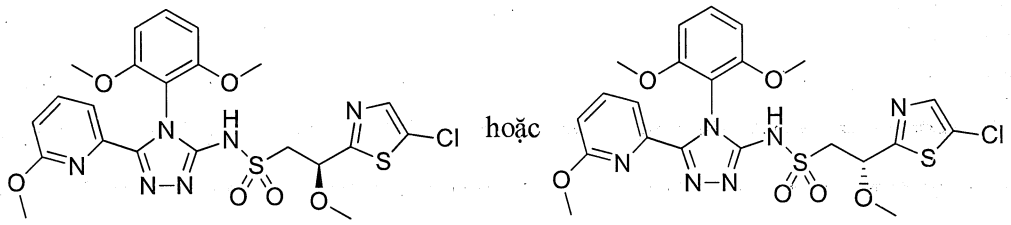
 hoặc 

523.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 523.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 522.0 đến các điều kiện tách dưới đây. Thực hiện trên

Thar 80 SFC với cột AD-H có kích thước 150x20mm với 60ml/phút 15% (theo tỷ lệ 2:1) MeOH:ACN (0,1% NH_4OH)/CO_2. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 220nm. Phun 0,75ml dung dịch mẫu ở 5mg/ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ 2:1). ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,22 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J*=8,31, 2,93 Hz, 3H), 4,96 (dd, *J*=8,31, 3,42 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J*=14,18, 3,18 Hz, 1H), 3,60 (m, 6H), 3,54 (dd, *J*=14,31, 8,44 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,12 (s, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 567,0 $(M+H)^+$.

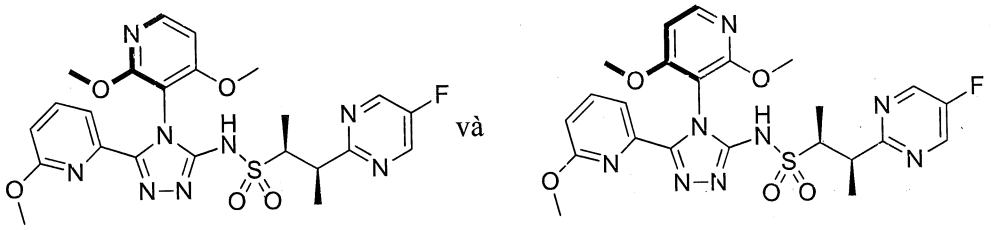
Ví dụ 524.0: Điều chế (2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit.



524.0

(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit hoặc (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, Ví dụ 524.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AD-H bằng cách áp dụng các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 523.0.

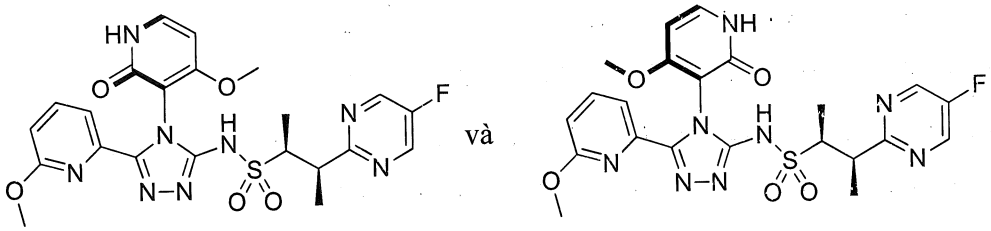
Ví dụ 525.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay theo tỷ lệ 1:1).



525.0

(2S,3R)-N-(4-((R)-2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-((S)-2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay theo tỷ lệ 1:1), Ví dụ 525.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 10.1, 2,4-đimetoxypyriđin-3-amin (do SynChem cung cấp trên thị trường, đã được chuyển hóa thành isothioxyanat thông qua phương pháp hóa học đã được bộc lộ trong Ví dụ 1.3) và hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp trên thị trường). LCMS-ESI (dương), m/z: 545,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 526.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay theo tỷ lệ 1:1).

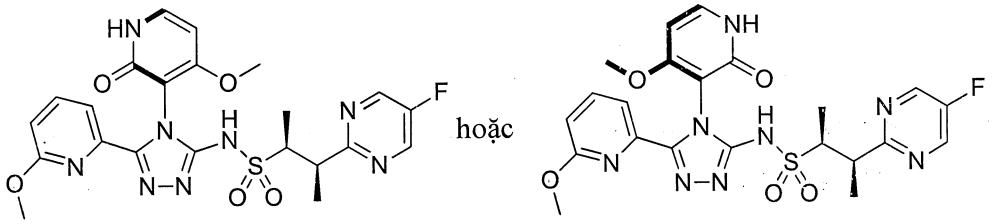


526.0

(2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hợp chất và (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay theo tỷ lệ 1:1), Ví dụ 526.0. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được

ở dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế hợp chất 525.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,64 - 8,70 (m, 2H), 7,72 - 7,79 (m, 1H), 7,68 (dd, *J*=7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J*=8,3, 0,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J*=7,6, 2,5 Hz, 1H), 3,89 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 3,48 (d, *J*=0,7 Hz, 3H), 1,38 - 1,43 (m, 3H), 1,36 (t, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 527.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay).

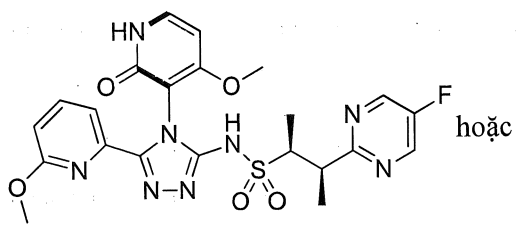


527.0

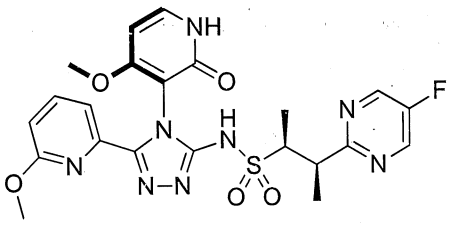
Hợp chất (2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 527.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột CC4 khi đưa hợp chất 526.0 đến các điều kiện SFC dưới đây. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột CC4 có kích thước 250x30mm với 48ml/phút MeOH (nguyên chất) + 32g/phút CO_2, 60% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 297nm. Phun 1,8ml chứa 22mg mẫu đã được hòa tan trong 5ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 4:1; c= 4,4mg/ml và 7,9mg mỗi lần phun. Các phân đoạn được gom theo cách thủ công. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, *J*=0,7 Hz, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,66 (dd, *J*=7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 6,53 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,34 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 531,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 528.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit

hoặc (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể quay).



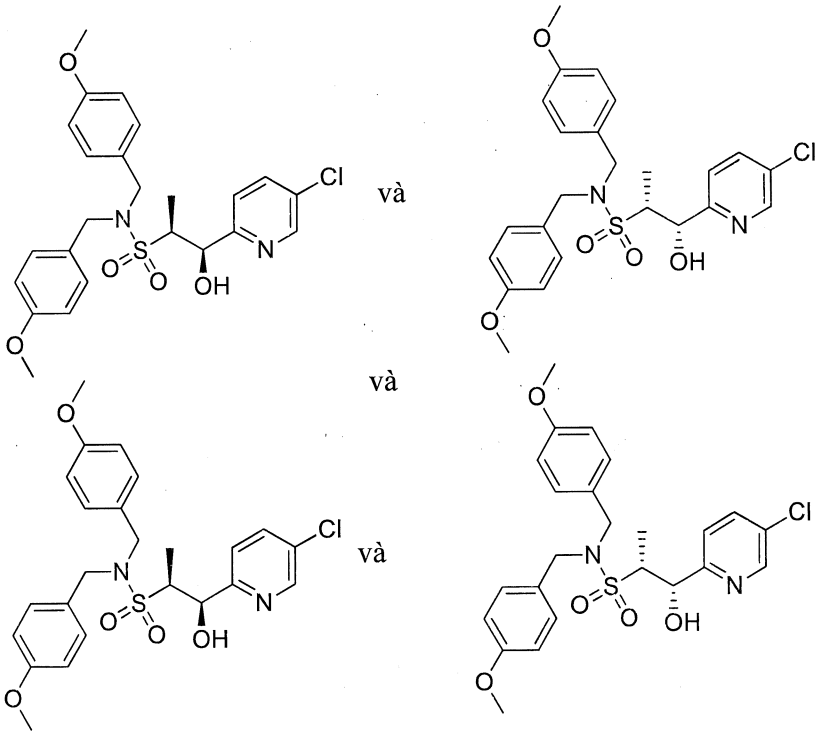
hoặc



528.0

Hợp chất (2S,3R)-N-(4-((R)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-((S)-4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 528.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột CC4 khi đưa hợp chất 526.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 527.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 7,66 (dd, *J*=7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,33 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 531,1 $(M+H)^+$.

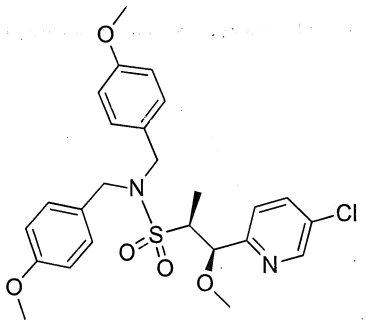
Ví dụ 529.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



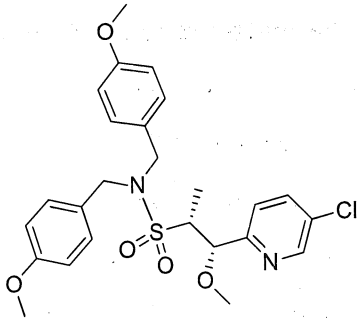
529.1

(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 529.1. N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (3,46g, 9,90mmol) trong THF (49,5ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 250ml. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 4,36ml, 10,89mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào qua bơm phun dưới dòng N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 5 phút và sau đó 5-clo-2-pyriđincarbalđehyt (1,40g, 9,90mmol) trong THF (16,50ml) được bổ sung nhỏ giọt vào qua bơm phun dưới dòng N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút trước khi loại bỏ bể nước đá khô. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút trước khi được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaCl và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt. Chất liệu thu được bằng

cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g) (Vàng), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan (với 26% EtOH trong EtOAc), để tạo ra nguyên liệu đã được làm giàu ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu đã được làm giàu được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g), rửa giải bằng građien 20% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra (1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit ở dạng chất đồng phân lập thể thứ nhất rửa giải ra khỏi cột silicagel, (các chất đồng phân thuận (syn), 3,16g, 6,44mmol, hiệu suất 65,0%) ở dạng rắn màu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 491,1 $(M+H)^+$. Hợp chất rửa giải ra thứ hai là (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit ra khỏi cột silicagel, chất đồng phân đối (anti) 1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (các chất đồng phân đối (anti), 1,54g, 3,14mmol, hiệu suất 32%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 491,1 $(M+H)^+$.



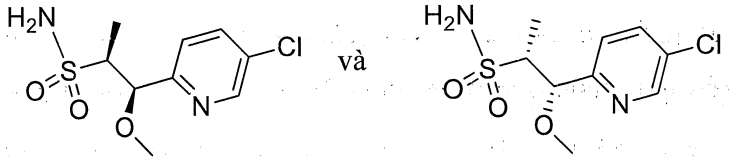
và



529.2

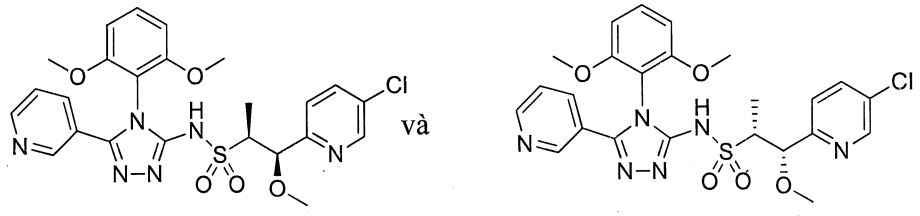
(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 529.2. Chất đồng phân thuận (syn) (1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (3,16g, 6,44mmol) trong THF (64,4ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 25ml. Trong N_2, kali bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 9,65ml, 9,65mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 60 phút và sau đó metyl

triflometansulfonat (2,19ml, 19,31mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa NaCl và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở dạng dầu màu vàng nhạt. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn; chất đồng phân thuận (syn) (1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (3,2g, 6,34mmol, hiệu suất 98%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 505,1 $(M+H)^+$.



529.3

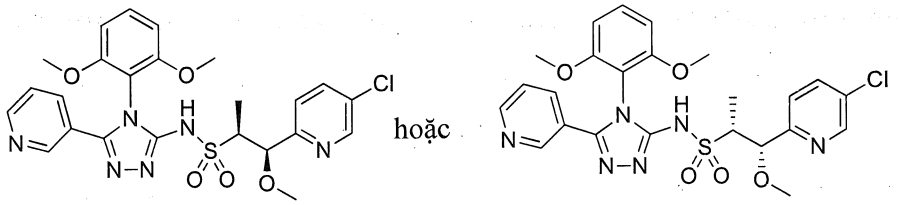
(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hợp chất và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 529.3. Hợp chất 529.2 (3,2g, 6,34mmol) và anisol (khan, 2,75ml, 25,3mmol) trong TFA (42,2ml)) được bổ sung vào bình loại dung tích 250ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu này thu được được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong DCM, để tạo ra nguyên liệu đã được làm giàu ở dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu đã được làm giàu được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (80g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan (với 26% EtOH trong EtOAc), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,44g, 5,44mmol, hiệu suất 86%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 3,46 (qd, *J*=7,1, 2,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 265,0 $(M+H)^+$.



529.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propan-sulfonamit, Ví dụ 529.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ A, bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 529.3, và axit nicotinic hyđrazit (do Acros organics cung cấp trên thị trường). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,61 (br. s., 2H), 8,55 (dd, *J*=2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,96 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 530.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

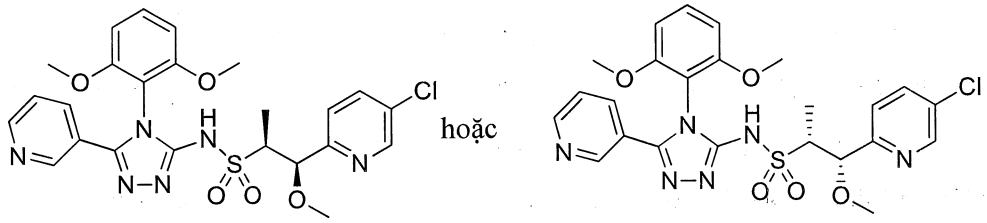


530.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propan-sulfonamit, Ví dụ 530.0. Hợp chất theo Ví dụ 530.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 529.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AS-H có kích thước 250x30mm với 18,9ml/phút IPA (+20mM NH_3) + 51,1 g/phút CO_2, 27% đồng dung môi ở 70,0g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu

ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 216nm. Phun 0,5ml chứa 32,0mg mẫu được hòa tan trong 5ml MeOH/DCM (theo tỷ lệ 4:1); c= 6,4mg/ml và 3,2 mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 18,5 phút, thời gian thực hiện 20,0 phút. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,58 (br. s., 2H), 8,54 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,92 (m, 2H), 7,49 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 6,79 (dd, *J*=8,7, 1,1 Hz, 2H), 4,99 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

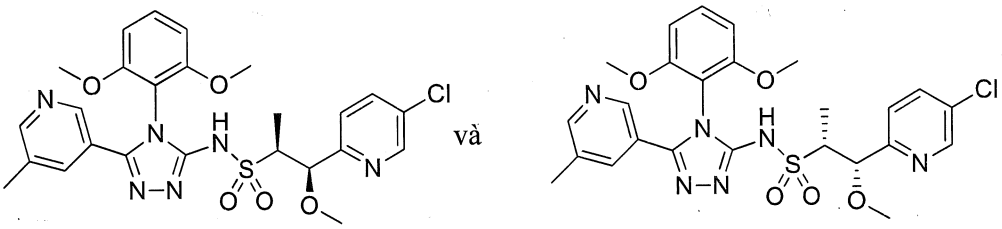
Ví dụ 531.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



531.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 531.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 529.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 530.0. LCMS-ESI (dương), m/z: 545,3 $(M+H)^+$.

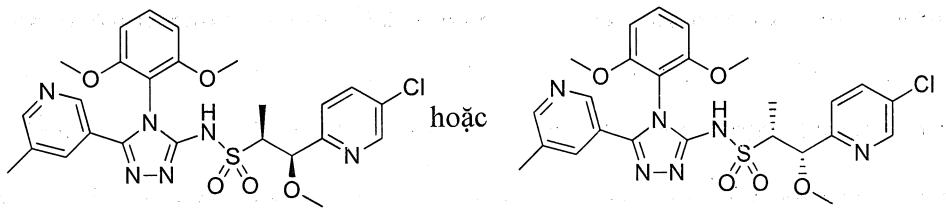
Ví dụ 532.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



532.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 532.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 529.3 và hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co, Ltd., Beijing, Trung Quốc cung cấp trên thị trường). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,52 (br. s., 1H), 8,40 (br. s., 1H), 7,83 - 7,94 (m, 2H), 7,52 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J*=8,7, 1,34 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (qd, *J*=7,1, 2,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 533.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

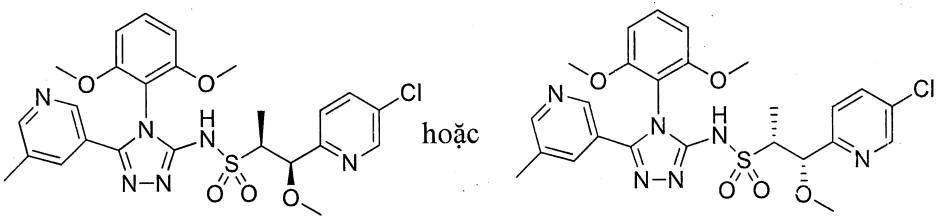


533.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 533.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 532.0 đến các điều kiện SFC dưới đây: Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột AS-H có kích thước 30x250mm với 30ml/phút IPA (20mM NH_3) + 90g/phút CO_2, 25% đồng dung môi ở nhiệt độ 120g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 271nm. Phun 1,0ml chứa 178mg mẫu đã được hòa tan trong 20ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1; c= 8,9mg/ml, tức là 8,9mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 11,5 phút, thời gian thực hiện 15 phút (Thời gian của chu trình được tăng để tránh gom TFA có trong mẫu). ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ

8,56 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,45 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,77 - 6,86 (m, 2H), 5,01 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (qd, *J*=7,0, 2,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,15 (d, *J*=7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

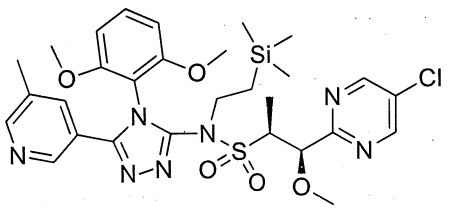
Ví dụ 534.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



534.0

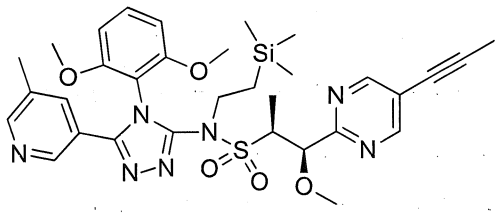
(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 534.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khỏi cột AS-H khi đưa hợp chất 532.0 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong Ví dụ 533.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,89 (dd, *J*=8,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 6,77 - 6,86 (m, 2 H) 5,01 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,43 (qd, *J*=7,0, 2,7 Hz, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 1,15 (d, *J*=7,1 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương), m/z: 559,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 535.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



535.1

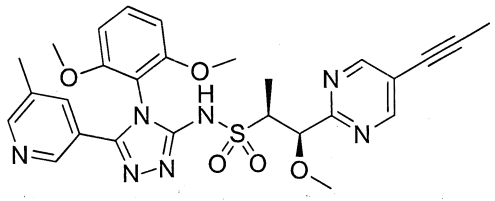
(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 535.1. Xyanometylentri-n-butylphosphoran (0,160ml, 0,66mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun vào dung dịch đã được khuấy chứa (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 428.1 (0,175g, 0,31mmol) và 2-(trimetylsilyl)etanol (0,100ml, 0,70mmol) trong toluen (4,0ml). Sau khi bổ sung xong, bộ ngưng tụ được gắn vào và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 4% MeOH trong DCM) để tạo ra (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit ở dạng bọt màu nâu (0,180g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,61-8,70 (m, 2H), 8,43 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,31-4,49 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 3H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (dd, *J*=9,6, 7,6 Hz, 2H), 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,07-0,14 (m, 9H). MS-ESI (dương) m/z: 659,8 $(M+H)^+$.



535.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 535.2. Tributyl(prop-1-yn-1-yl)stanan (0,180g, 0,55mmol) và bis(tri-t-butylphosphin)paladi (24,0mg, 0,046mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 535.1 (0,110g, 0,17mmol) trong 1,4-đioxan (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Dung môi được cô trong chân

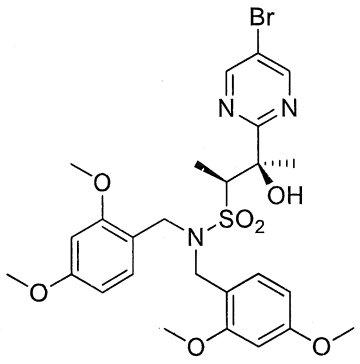
không. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 4% MeOH trong DCM) để tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit ở dạng bột nhão màu vàng (0,090g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,67 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,58 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,75 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,43 (dt, *J*=6,6, 5,1 Hz, 2H), 3,76-3,83 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 1,23 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,11 (s, 9H). LCMS-ESI (dương) m/z: 664,0 $(M+H)^+$.



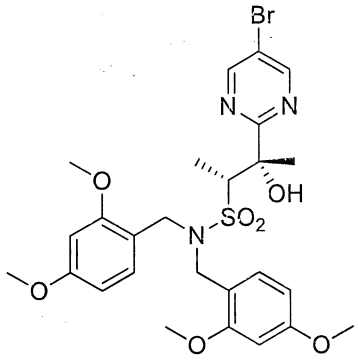
535.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 535.0. (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(2-(trimetylsilyl)etyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 535.2 (0,090g, 0,14mmol) trong DMF (3,0ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml được bổ sung tris(đimetylamino)lưu huỳnh (trimetyl-silyl)điflorua (0,118g, 0,43mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa EtOAc (60ml) và nước (30ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (40ml), 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (2 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 5% đến 40% axeton trong hexan) để tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ở dạng rắn màu vàng (0,030g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,70-8,76 (m, 2H), 8,45 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,09 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H), 6,60 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 5,01 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 7H), 3,33-3,38 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 564,0 $(M+H)^+$.

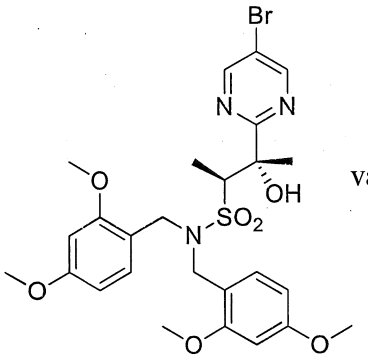
Ví dụ 536.0: Điều chế (2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit.



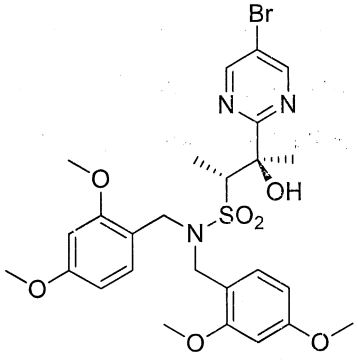
và



và



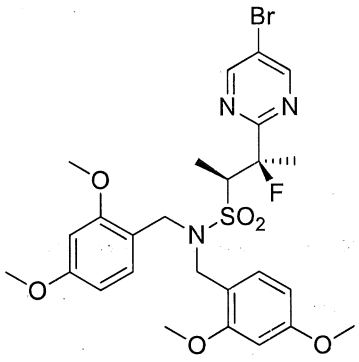
và



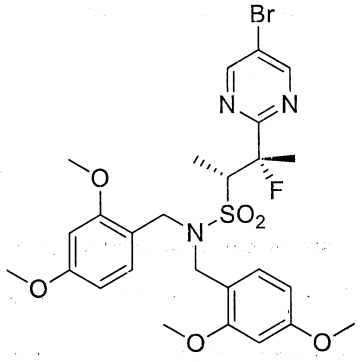
536.1

(2S,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-hyđroxybutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-hyđroxybutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-hyđroxybutan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-hyđroxybutan-2-sulfonamit 536.1. Ở nhiệt độ -78°C, n-butyllithi (4,38ml, 10,94mmol) được bổ sung vào dung dịch THF (99ml) chứa N,N-bis(-2,4-đimetoxybenzyl)etansulfonamit (4,07g, 9,95mmol, điều chế được theo cách tương tự như đã được bộc lộ trong Ví dụ 12.0). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch THF chứa 1-(5-brompyrimiđin-2-yl)etanon

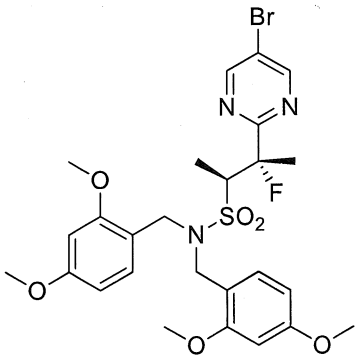
(2, 9,95mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C. Phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ -78°C và được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc (3x100ml). Sau khi cô, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên silic đioxit rửa giải bằng hexan/ EtOAc gradien (0% đến 100%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn với hợp chất 536.1 được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất 45%), LCMS m/z: 610,0 $(M+H)^+$.



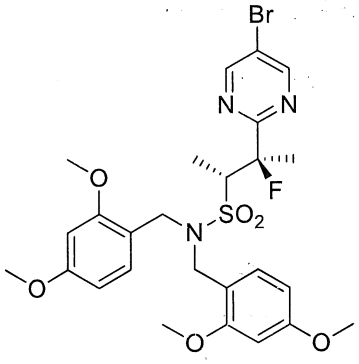
và



và



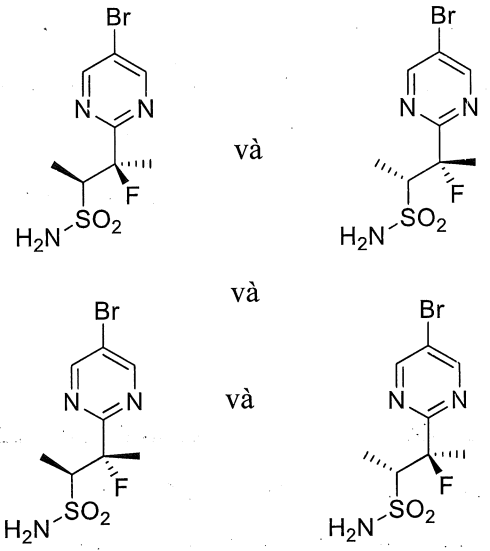
và



536.2

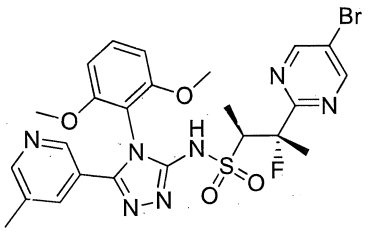
(2S,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-flobutan-2-sulfonamit Ví dụ 536.2. Ở nhiệt độ 23°C, DAST (2,052ml, 15,53mmol) được bổ sung vào dung dịch DCM (38,8ml) chứa hợp chất 536.1 (4,74g, 7,76mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 1 giờ. Phân

tích sắc ký lớp mỏng chỉ thị rằng phản ứng hoàn thành. MeOH (1ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng hexan/ EtOAc gradien (0% đến 100%). Các phân đoạn mong muốn chứa hợp chất 536.2 được kết hợp và cô trong chân không. (1,4g, hiệu suất 29%), LCMS m/z: 612,0 $(M+H)^+$.

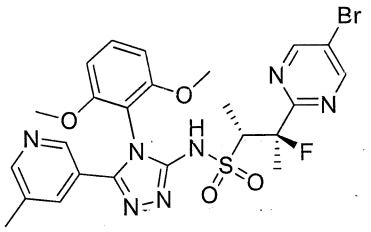


536.2 536.3

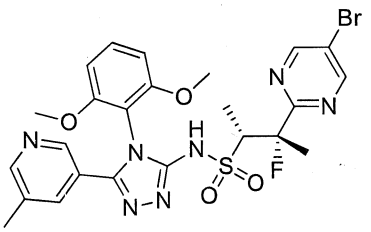
(2S,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit Ví dụ 536.3. Ở nhiệt độ 0°C, TFA (1,26ml, 16,33mmol) được bổ sung vào bình chứa trietylsilan (2,61ml, 16,33mmol) và 3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-3-flobutan-2-sulfonamit (hợp chất 536.2, 1,0g, 1,63mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp thu được được phân bố giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và DCM và các lớp hữu cơ được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng gradien bậc MeOH/DCM (0% đến 20%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn chứa hợp chất 536.3 được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (95%). LCMS m/z: 311,9 $(M+H)^+$.



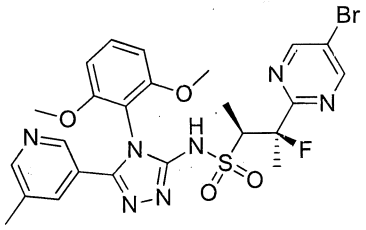
và



và

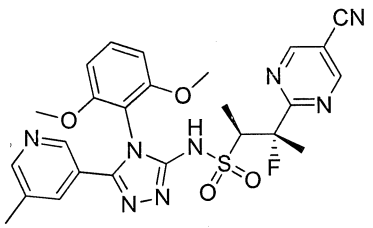
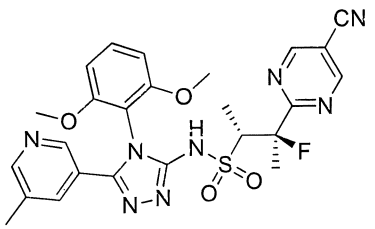
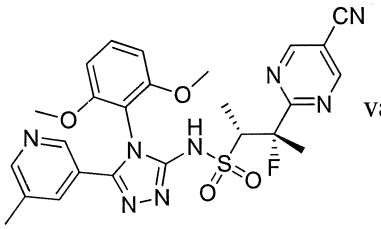
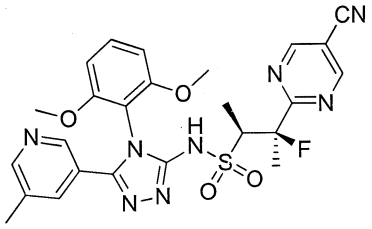


và



536.4

(2S,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-brompyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit Ví dụ 536.4. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 536.4 và hyđrazit của axit 5-metylnicotinic. Sản phẩm phản ứng được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 50 x 250mm, 10µm, 10% đến 70% nước/ACN građien trong thời gian 30 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 100ml/phút). Các phân đoạn mong muốn chứa hợp chất 536.4 được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết. LCMS m/z: 606,0 $(M+H)^+$.

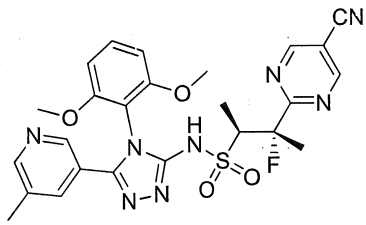

và

và

và


536.0

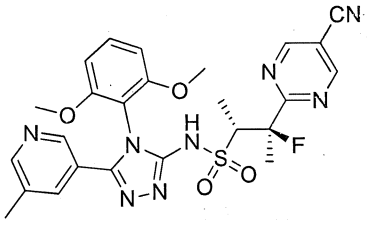
(2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit Ví dụ 536.0. Bình phản ứng thủy tinh dùng được trong vi sóng được nạp hợp chất 536.4, (200mg, 0,330mmol), xyanua kẽm (0,105ml, 1,65mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (38,1mg, 0,033mmol) trong 2-Me-THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và làm tăng nhiệt độ trong bình phản ứng vi sóng (do CEM, Matthews, NC cung cấp) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn với hợp chất 536.0, được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết. Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Chỉ 2 trong bốn chất đồng phân được tách ra.

Ví dụ 537.0: Điều chế (2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-

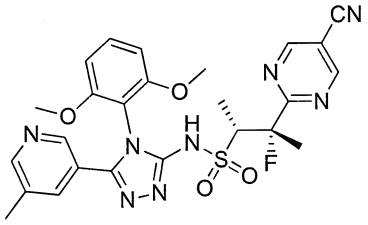
đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit.



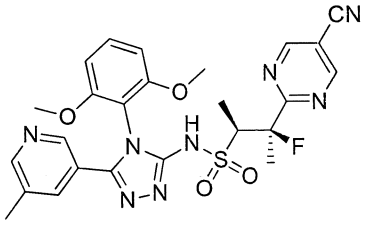
hoặc



hoặc



hoặc

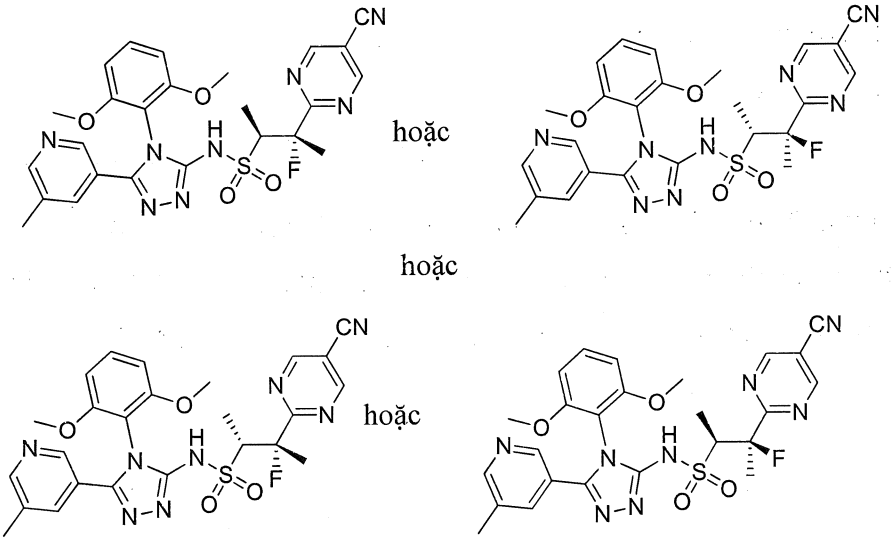


537.0

(2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit, Ví dụ 537.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp tách không đối xứng đối với hợp chất theo Ví dụ 536.0 nhờ tách không đối xứng bằng cách áp dụng SFC bằng cách sử dụng cột AD 35%IPA đẳng dung môi. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 - 7,60 (m, 1H), 6,83 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (d, *J*=24,1 Hz, 3H), 1,49 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS ESI (dương) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 538.0: Điều chế (2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit

hoặc (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit.

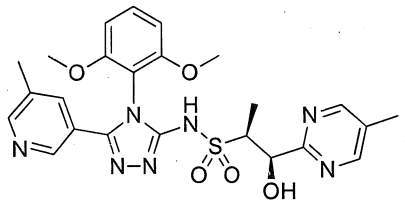
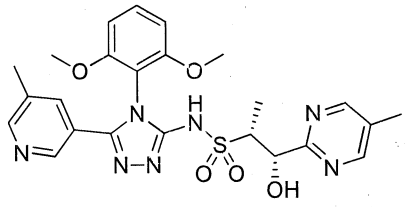


538.0

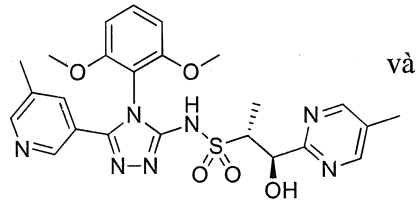
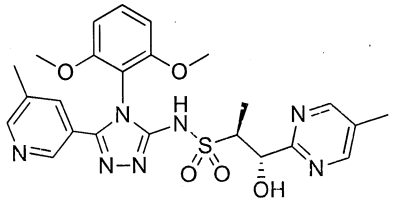
(2S,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flobutan-2-sulfonamit, Ví dụ 538.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra bằng cách tách không đối xứng hợp chất theo Ví dụ 536.0 theo cách tách không đối xứng bằng cách áp dụng SFC bằng cách sử dụng cột AD 35%IPA đẳng dung môi. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J*=10,6, 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,88 (d, *J*=24,1 Hz, 3H), 1,49 (dd, *J*=7,0, 1,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 553,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 539.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-

yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


và

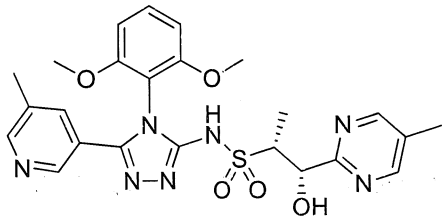

và


539.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 539.0. Ở nhiệt độ 23°C và trong khí quyển argon, iođua đồng(I) (0,082g, 0,430mmol) được bổ sung vào dung dịch đioxan (1,72ml) chứa N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,245g, 1,721mmol), 1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit 11.0 (0,199g, 0,86mmol), và hợp chất 2.0. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc/nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 50 x 250mm, 10µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 30 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 100ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết. Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Chỉ 2 trong bốn chất đồng phân được tách ra.

Ví dụ 540.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

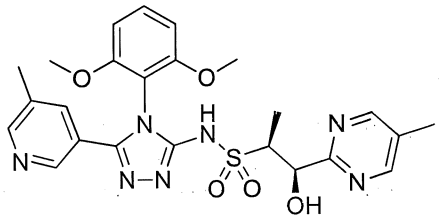
Bước tách không đối xứng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh (Ví dụ 539.0) được thực hiện theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Thực hiện trên Thar 200 với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 43g/phút EtOH (nguyên chất) và 52g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 95g/phút. Bước sóng 275nm. Phun 0,65ml dung dịch chứa 149mg mẫu đã được hòa tan trong 13ml (MeOH:DCM theo tỷ lệ 11:2); c= 11,5mg/ml, 7,5mg/lần phun. Thời gian của chu trình 6,5 phút, thời gian thực hiện 12 phút phân phối hợp chất theo Ví dụ 540.0.



540.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 540,0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,42 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 3,73 - 3,77 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,20 (m, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,0 $(M+H)^+$. SFC: Thực hiện trên Thar 200 với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 43g/phút EtOH (nguyên chất) và 52g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 95g/phút.

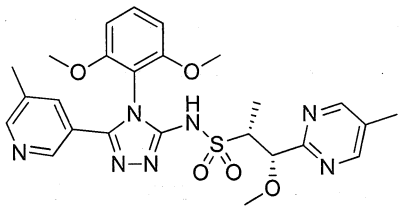
Ví dụ 541.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



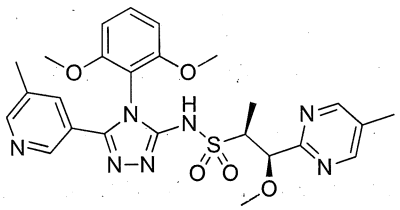
541.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 541.1. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 540.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 8,46 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,66 (s, J=3,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,07 (br. s, 1H), 3,81-3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (d, J=7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$. SFC: Thực hiện trên Thar 200 với cột AD-H có kích thước 250x30mm với 43g/phút EtOH (nguyên chất) và 52g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 95g/phút.

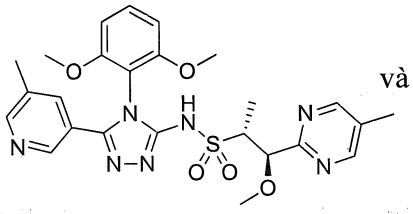
Ví dụ 542.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



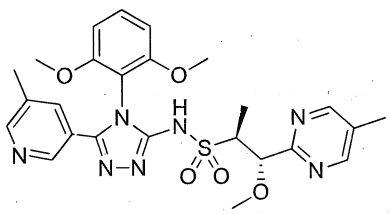
và



và



và



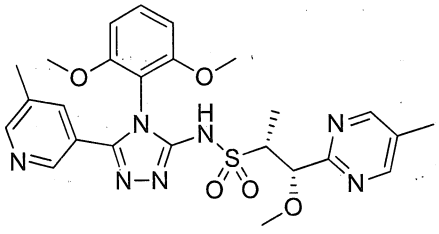
542.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-mety-

lpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 542.0. Ở nhiệt độ 23°C trong argon, iođua đồng(I) (0,178g, 0,933mmol) được bổ sung vào dung dịch đioxan (3,73ml) chứa N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,531g, 3,73mmol), triệt quang 1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (0,686g, 2,80mmol), và hợp chất 2.0. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc/nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 50 x 250mm, 10µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 30 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 100ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 543.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

Bước phân giải không đối xứng cuối cùng được thực hiện đối với hợp chất theo Ví dụ 542.0 bằng cách áp dụng SFC. Các điều kiện SFC AS-H (2 x 25cm) 15% MeOH/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. thể tích phun: 0,75ml, 10mg/ml MeOH đối với các hợp chất 543.0 và 544.0. IA (2 x 15cm) 15% MeOH/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. thể tích phun: 0,75ml, 5mg/ml MeOH đối với các hợp chất 545.0 và 546.0.

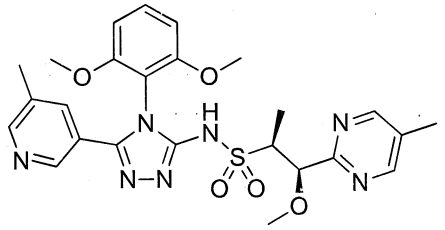


543.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 543.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,01 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,81 (s,

3H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (dd, *J*=7,0, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (d, *J*=4,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. SFC AS-H (2 x 25cm) 15% $MeOH/CO_2$.

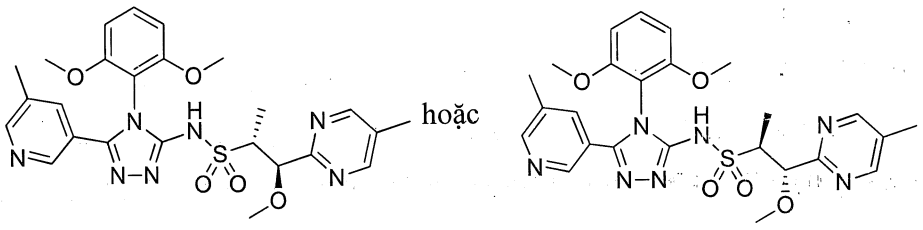
Ví dụ 544.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



544.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 544.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 543.0. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. SFC AS-H (2 x 25cm) 15% $MeOH/CO_2$.

Ví dụ 545.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

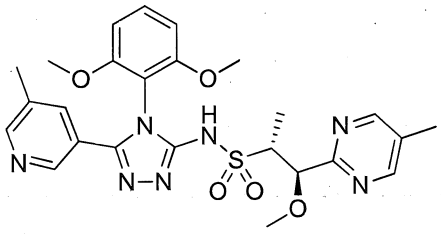


545.0

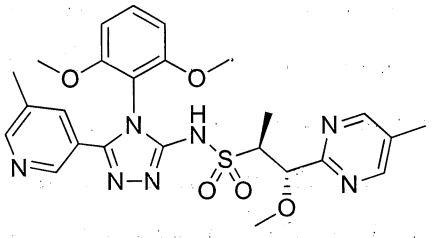
(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 545.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 543.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,46 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. SFC IA (2 x 15cm) 15% $MeOH/CO_2$.

Ví dụ 546.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc

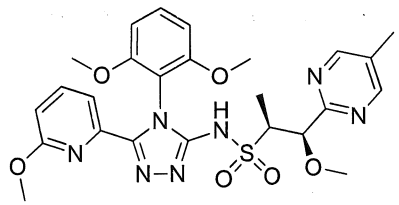


546.0

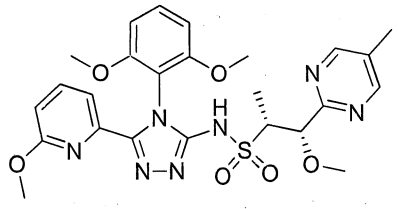
(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 546.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 543.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 2H), 8,46 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. SFC IA (2 x 15cm) 15% $MeOH/CO_2$.

Ví dụ 547.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-

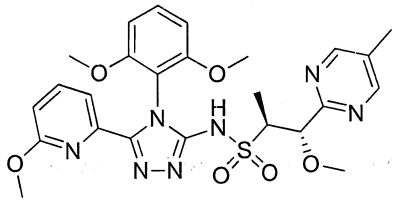
(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



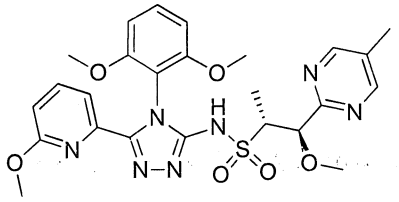
và



và



và



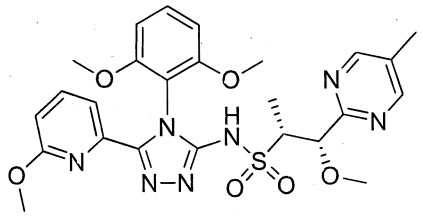
547.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 547.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0, axit 6-metoxypicolinoyl)hyđrazin carboxylic, và TFA (0,419ml, 5,44mmol). Nhóm đuôi của hợp chất triệt quang được điều chế bằng cách áp dụng quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ C.

Ví dụ 548.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

Việc tinh chế không đối xứng cuối cùng được thực hiện đối với hợp chất theo Ví dụ 547.0 bằng cách áp dụng SFC (chỉ 2 trong 4 chất đồng phân được tách ra). SFC AS-H

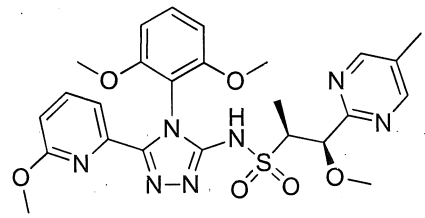
(2 x 25cm) 20% EtOH/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 65ml/phút, 220nm. Thể tích phun: 2ml, 3mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1.



548.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 548.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,73 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 5,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 556,0 $(M+H)^+$. SFC AS-H (2 x 25cm) 20% EtOH/CO_2.

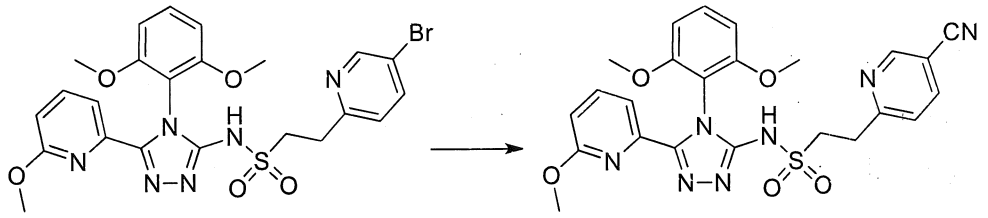
Ví dụ 549.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



549.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 549.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 548.0, ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J =8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 5,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 556,0 $(M+H)^+$. SFC AS-H (2 x 25cm) 20% EtOH/CO_2.

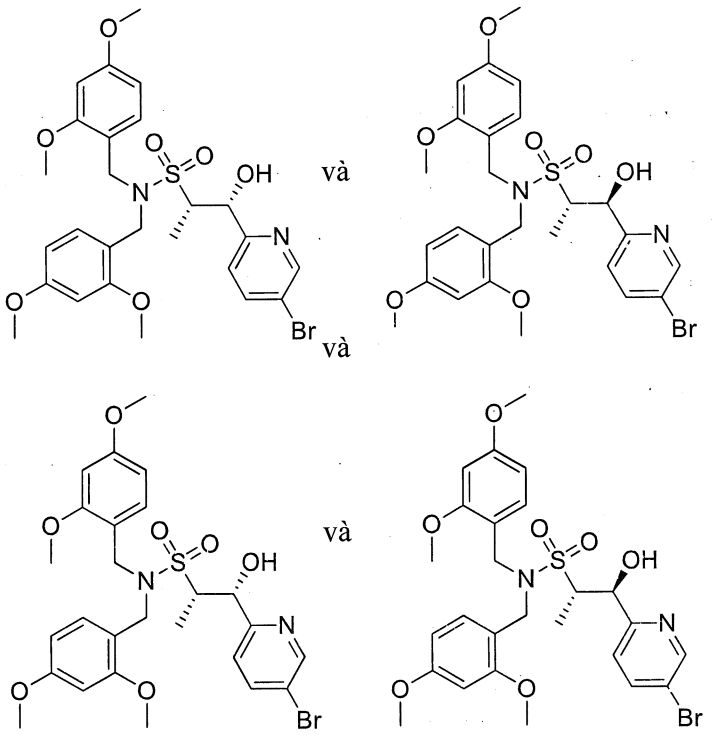
Ví dụ 550.0: Điều chế 2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit.



550.0

2-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit, Ví dụ 550.0. Bình phản ứng thủy tinh dùng được trong vi sóng được nạp 2-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit (0,30g, 0,521mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,060g, 0,052mmol), và xyanua kẽm (0,245g, 2,09mmol) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và làm tăng nhiệt độ trong bình phản ứng vi sóng mẫu Discover (do CEM, Matthews, NC cung cấp) ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,16 (s, 3H). MS ESI (dương) m/z: 521,9 $(M+H)^+$.

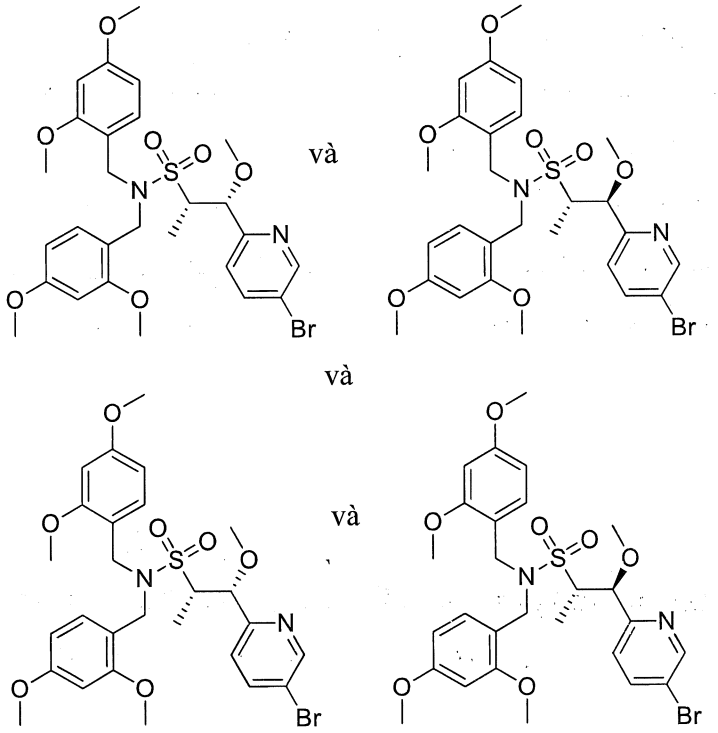
Ví dụ 551.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



551.1

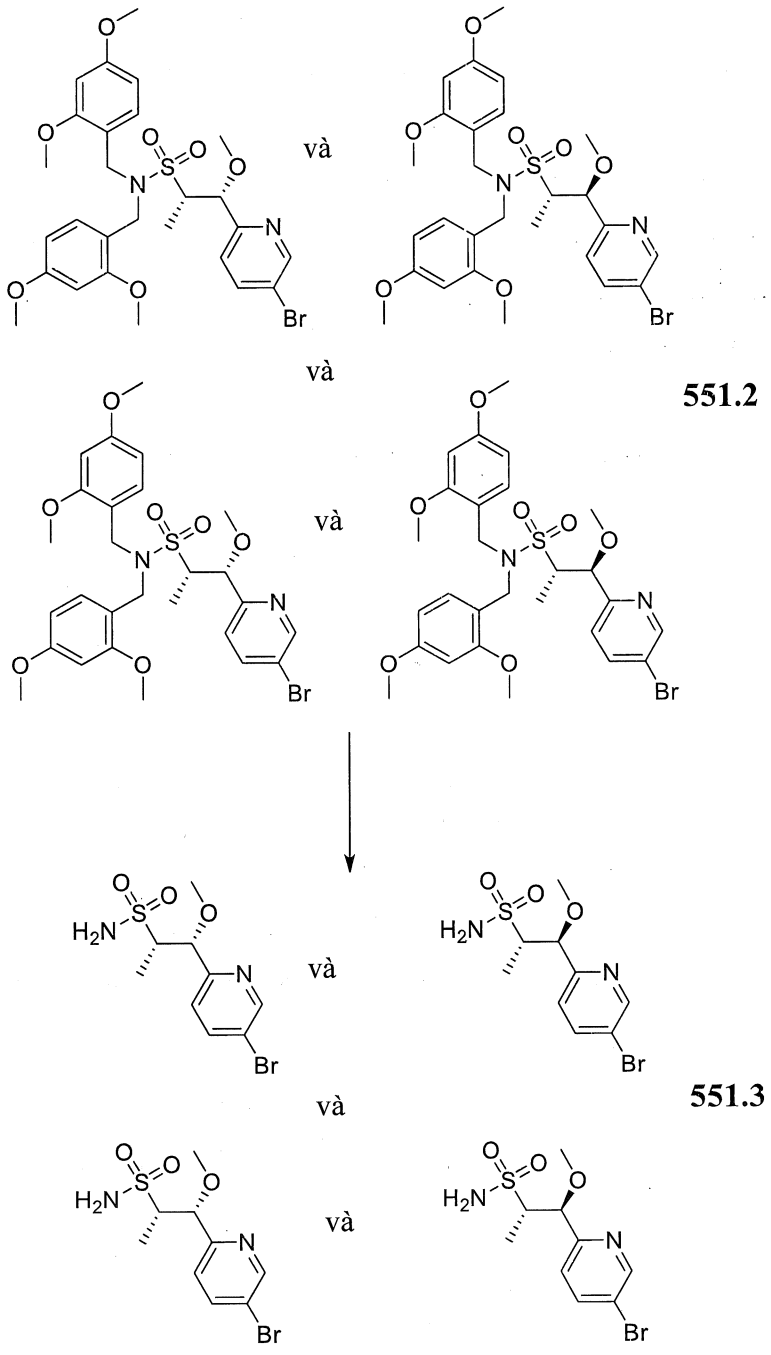
(1R,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 551.1. n-Buli (2,5M trong hexan, 7ml, 17,50mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)etansulfonamit (6,95g, 16,97mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ -78°C. Nhiệt độ được giữ thấp hơn -68°C trong quá trình bổ sung. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch chứa 5-bromo-2-formylpyriđin (3,2g, 17,20mmol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm để hỗn hợp phản ứng ấm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch bão hòa chứa amoni clorua. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc hai lần và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô trong chân không. Nguyên liệu này thu được được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (220g), rửa

giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong hexan; sản phẩm rửa giải ra trong khoảng 40% đến 60% EtOAc. MS ESI (dương) m/z: 616,9 $(M+Na)^+$.



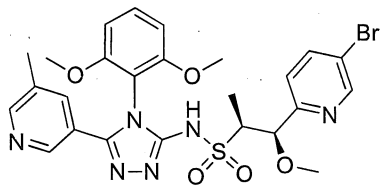
551.2

(1R,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N,N-bis(2,4-đimetoxybenzyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 551.2. Natri hyđrua, thể phân tán 60% trong dầu khoáng (407mg, 10,18mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa hợp chất 551.1 (1,92g, 3,22mmol) trong DMF (8ml). Sau thời gian 25 phút, bể làm nguội được loại bỏ. Tiếp theo, iođometan (1,01ml, 16,12mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và sau đó được pha loãng bằng đietyl ete. Sau khi chiết pha nước ba lần bằng đietyl ete, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và tiếp đó được cô trong chân không. Nguyên liệu này được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

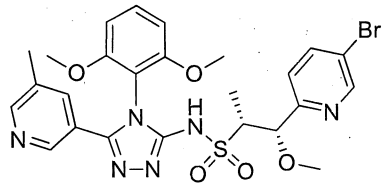


(1R,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 551.3. Trietylsilan (1,8ml, 11,27mmol), tiếp theo là TFA (4ml, 51,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 551.2 (2,2g) trong DCM (15ml) . Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và sau đó được sấy khô trên HVAC. Nguyên liệu này thu được phân bố giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa và DCM. Lớp nước được chiết bằng DCM (x3).

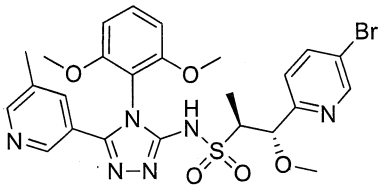
Các lớp hữu cơ được kết hợp và cô trong chân không. Nguyên liệu này thu được được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (40g), rửa giải bằng građien 0% đến 8% MeOH trong DCM, để tạo ra hợp chất 551.3 (690mg, 2,23mmol, hiệu suất 69%) ở dạng rắn dính màu vàng. MS ESI (dương) m/z: 308,9 $(M+H)^+$.



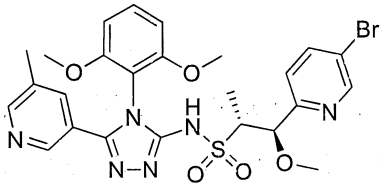
và



và

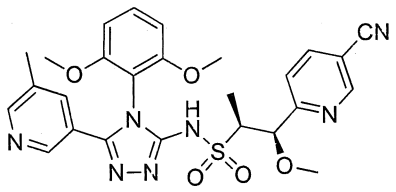
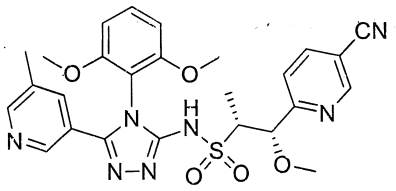


và

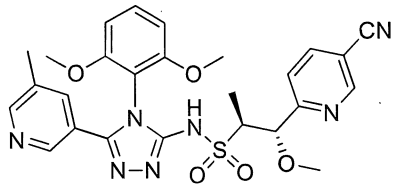
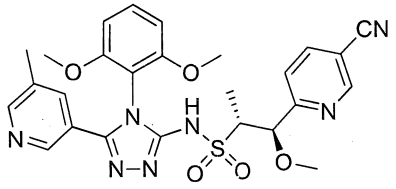


551.4

(1R,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit bis(2,2,2-trifloaxetat) và (1R,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit bis(2,2,2-trifloaxetat) và (1S,2S)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit bis(2,2,2-trifloaxetat) và (1S,2R)-1-(5-brompyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit bis(2,2,2-trifloaxetat) Ví dụ 551.4. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 551.3 và 3.11. MS ESI (dương) m/z: 602,9 $(M+H)^+$.


và


và

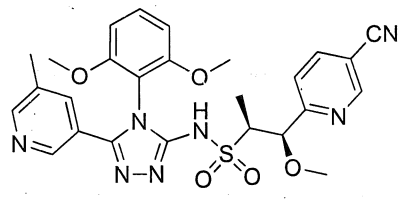

và


551.0

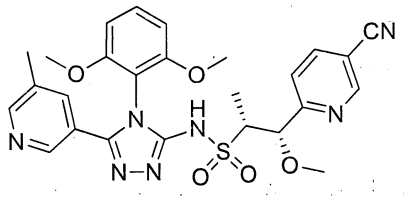
(1S,2R)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-xyanopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 551.0. Tetrakis-(triphenylphosphin)paladi (58,9mg, 0,051mmol) và xyanua kẽm (56,7mg, 0,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 551.4 (293mg, 0,352mmol) trong DMF (3ml). Tiếp đó, argon được sục qua hỗn hợp này trong thời gian một phút và sau đó bình dùng được trong vi sóng được bịt kín. Hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo bằng cách sử dụng cột Agilent SB C8, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, gradien 10% đến 60% trong thời gian 25 phút (gom các pic mà nhìn thấy được ở 220nm). Các phân đoạn được làm đông khô nhanh qua đêm.

Ví dụ 552.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-

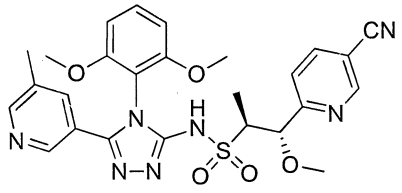
propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



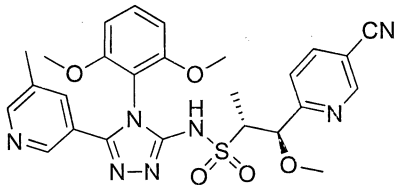
hoặc



hoặc



hoặc

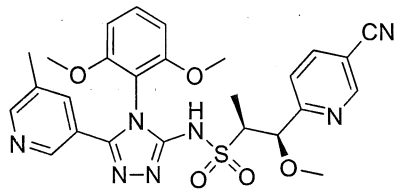


552.0

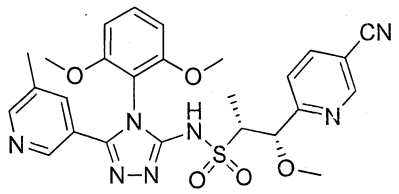
Các bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện đối với hợp chất theo Ví dụ 552.0 bằng cách áp dụng SFC. Các điều kiện SFC (tách 2 giai đoạn): Giai đoạn 1 IA (2 x 15cm); 30% IPA/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; thể tích phun: 1ml, 11mg/ml DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1. Giai đoạn 2, OJ-H (2 x 25cm); 15% EtOH/CO_2, 100bar (10Mpa); 60ml/phút, 220nm; thể tích phun: 1ml.

(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 552.0, Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (s, 1H), 8,78 - 8,94 (m, 1H), 8,41 - 8,53 (m, 1H), 8,24 - 8,41 (m, 1H), 7,91 - 8,06 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,60 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,57 - 6,71 (m, 2H), 5,10 (d, *J*=2,69 Hz, 1H), 81s3 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31 - 2,40 (m, 3H), 1,21 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), MS ESI (dương) m/z: 550,1 $(M+H)^+$.

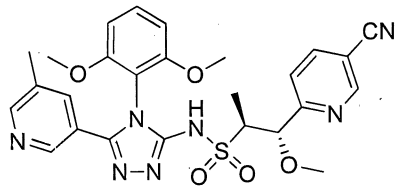
Ví dụ 553.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



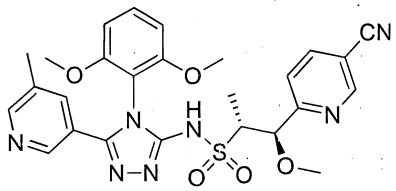
hoặc



hoặc



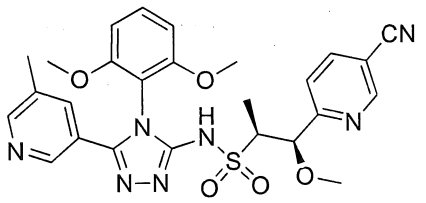
hoặc



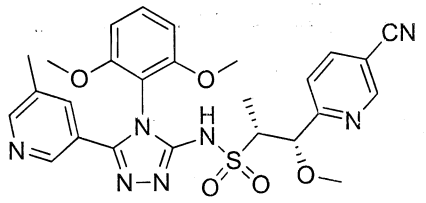
553.0

(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 553.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 552.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 - 11,26 (m, 1H), 8,77 - 8,95 (m, 1H), 8,40 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,39 (m, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,47 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,57 - 6,74 (m, 2H), 4,79 (d, *J*=5,87 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57 - 3,68 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=7,09 Hz, 3H), MS ESI (dương) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

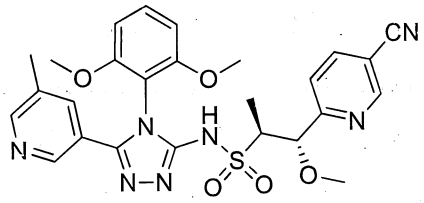
Ví dụ 554.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



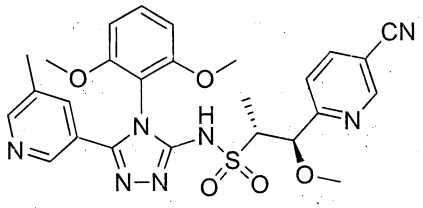
hoặc



hoặc



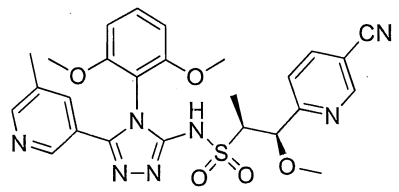
hoặc



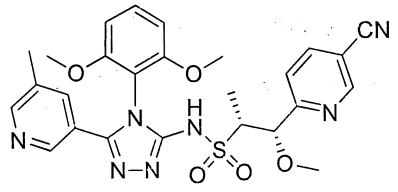
554.0

(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 554.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 552.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 - 11,26 (m, 1H), 8,77 - 8,95 (m, 1H), 8,40 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,39 (m, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,47 (t, *J*=8,44 Hz, 1H), 6,57 - 6,74 (m, 2H), 4,79 (d, *J*=5,87 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57 - 3,68 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H); MS ESI (dương) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

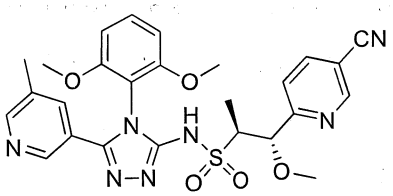
Ví dụ 555.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



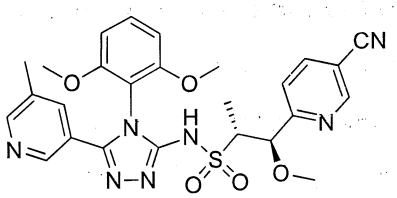
hoặc



hoặc



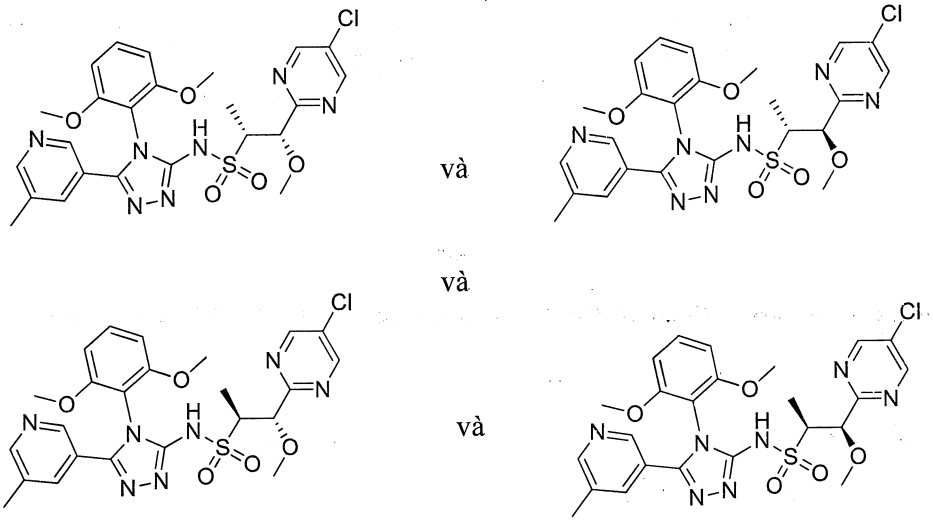
hoặc



555.0

(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 555.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 552.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br. s., 1H), 8,86 (d, *J*=1,47 Hz, 1H), 8,43 - 8,60 (m, 1H), 8,27 - 8,42 (m, 1H), 7,89 - 8,06 (m, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (t, *J*=8,31 Hz, 2H), 5,10 (d, *J*=2,69 Hz, 1H), 3,78 (s,3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,20 (d, *J*=7,09 Hz, 3H) MS ESI (dương) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 556.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

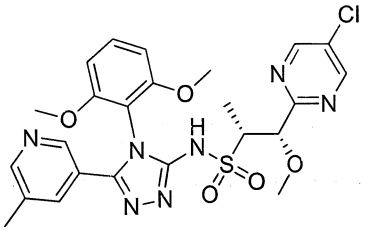


556.0

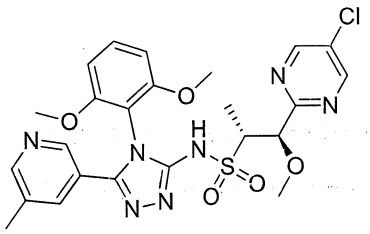
(1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 556.0. Ở nhiệt độ 80°C, iođua đồng(I) (0,065g, 0,34mmol) được bổ sung vào dung dịch đioxan (1,37ml) chứa 1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit triệt quang (điều chế được theo Ví dụ C bằng cách sử dụng alđehyt thích hợp và hợp chất 12.0, 0,181g, 0,68mmol), xezi cacbonat (0,556g, 1,71mmol), và N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,194g, 1,365mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc/nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp

sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

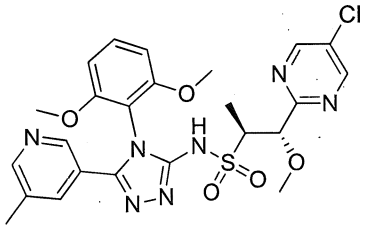
Ví dụ 5570: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



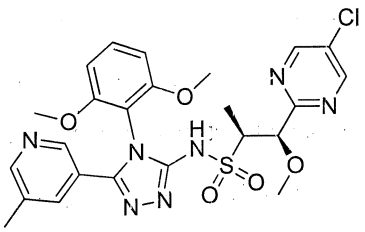
và



và



và



557.0

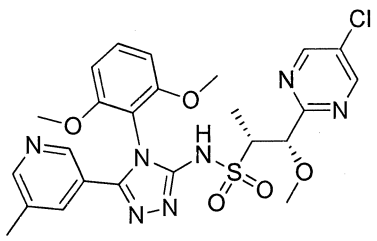
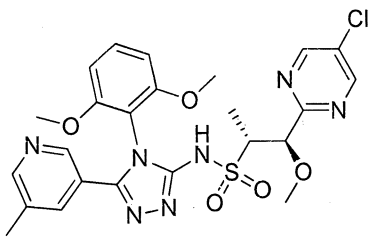
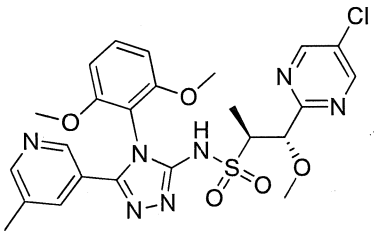
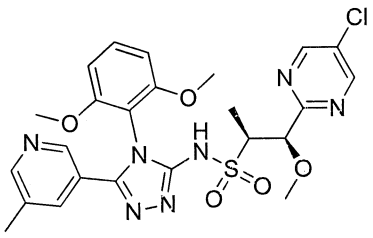
Bước tinh chế không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Các điều kiện tách để tinh chế không đối xứng các hợp chất 557.0 và 558.0 (Giai đoạn 1) (299mg): Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 50g/phút MeOH (nguyên chất) + 50g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 100g/phút. Nhiệt độ = 25°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 270nm. Phun 0,6ml chứa 299mg mẫu đã được hòa tan trong 10,0ml MeOH, c= 25mg/ml, tức là 15,0mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 8,0 phút, thời gian thực hiện = 16 phút.

Các điều kiện tách để tinh chế không đối xứng các hợp chất 559.0 và 560.0 (Giai đoạn 2) (51,6mg): Thực hiện trên Thar 200 SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 20,8g/phút MeOH (nguyên chất) + 139g/phút CO_2, 13% đồng dung môi ở 160g/phút.

Nhiệt độ = 20°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 270nm. Phun 1,2ml chứa 51,6mg mẫu đã được hòa tan trong 8,0ml MeOH, c= 6,45mg/ml, tức là 7,74mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 8 phút, thời gian thực hiện = 13 phút.

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 557.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 2H), 8,56 (br s, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,96 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,0 $(M+H)^+$. SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 50g/phút MeOH (nguyên chất) + 50g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 100g/phút.

Ví dụ 558.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

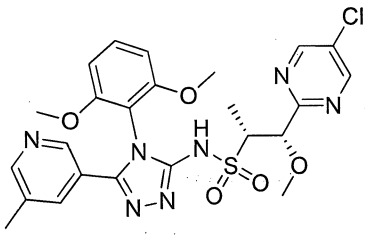

và

và

và


558.0

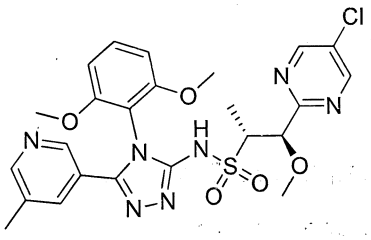
(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 558.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 557.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 2H), 8,48 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z : 559,9 $(M+H)^+$. SFC với cột CC4 có kích thước 250 x 30mm với 50g/phút MeOH (nguyên chất) + 50g/phút CO_2, 50% đồng dung môi ở 100g/phút.

Ví dụ 559.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-

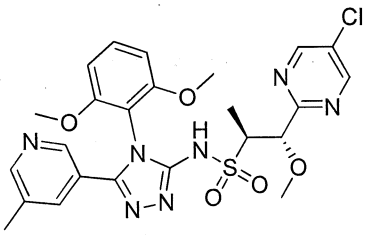
propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



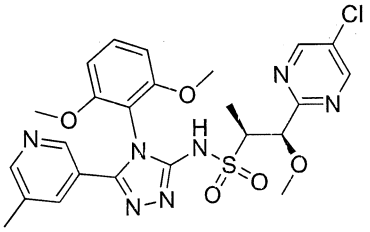
và



và



và

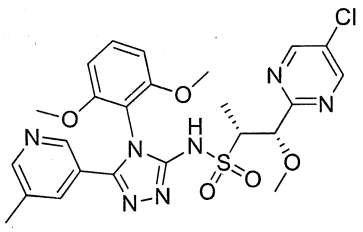


559.0

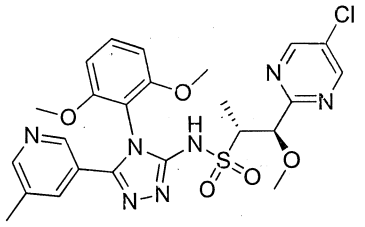
(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 559.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (Giai đoạn 2) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 557.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 559,9 $(M+H)^+$. SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 20,8g/phút MeOH (nguyên chất) + 139g/phút CO_2, 13% đồng dung môi ở 160g/phút.

Ví dụ 560.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-

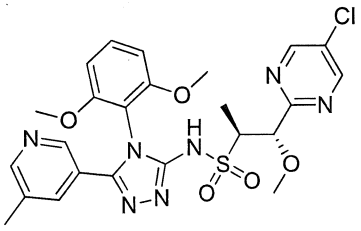
(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



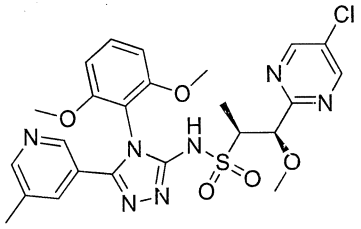
và



và



và

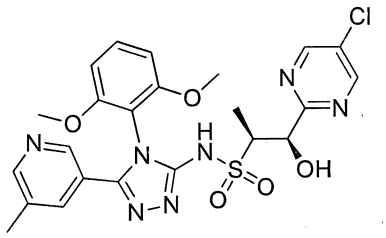


560.0

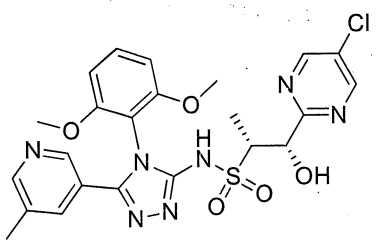
(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 560.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (Giai đoạn 2) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 557.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,5 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,09 (d, *J* 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,0 $(M+H)^+$. SFC với cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 20,8g/phút MeOH (nguyên chất) + 139g/phút CO_2, 13% đồng dung môi ở 160g/phút.

Ví dụ 561.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-

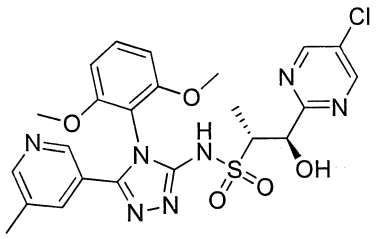
(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



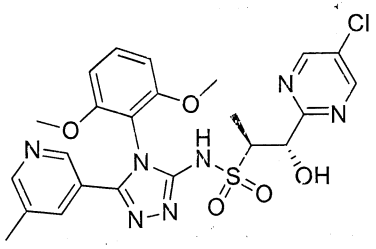
và



và



và

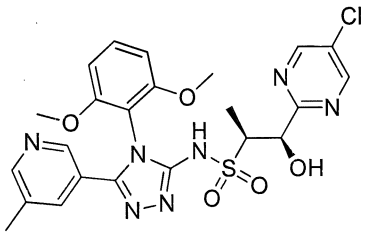


561.0

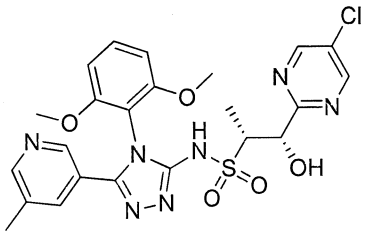
(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 561.0. Ở nhiệt độ 80°C, iođua đồng(I) (0,039g, 0,20mmol) được bổ sung vào dung dịch đioxan (0,82ml) chứa 1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (điều chế được theo Ví dụ C bằng cách sử dụng alđehyt thích hợp và hợp chất 12.0, (0,103g, 0,41mmol)), xezi cacbonat (0,332g, 1,02mmol), và N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,116g, 0,82mmol) và hợp chất 2.0. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút).

Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 562.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



hoặc

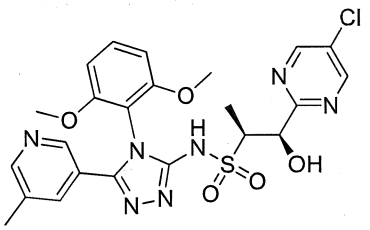


562.0

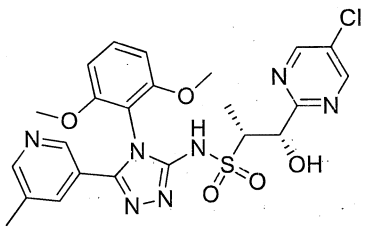
Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Tinh chế: SFC điều chế: AD-H (5um, 21mm x 25cm, S/N=3242) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: IPA không có amoniac. F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=213bar (21,3MPa), 220nm. Toàn bộ mẫu (~132mg) được hòa tan trong 12ml MeOH, ~11mg/ml, 1,2ml phun. Hai pic chính được gom và được gọi lần lượt là pic 1 và pic 2.

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit Ví dụ 562.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. SFC điều chế: AD-H (5um, 21mm x 25cm, S/N=3242) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: IPA không có amoniac. F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=213bar (21,3MPa), 220nm.

Ví dụ 563.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit.



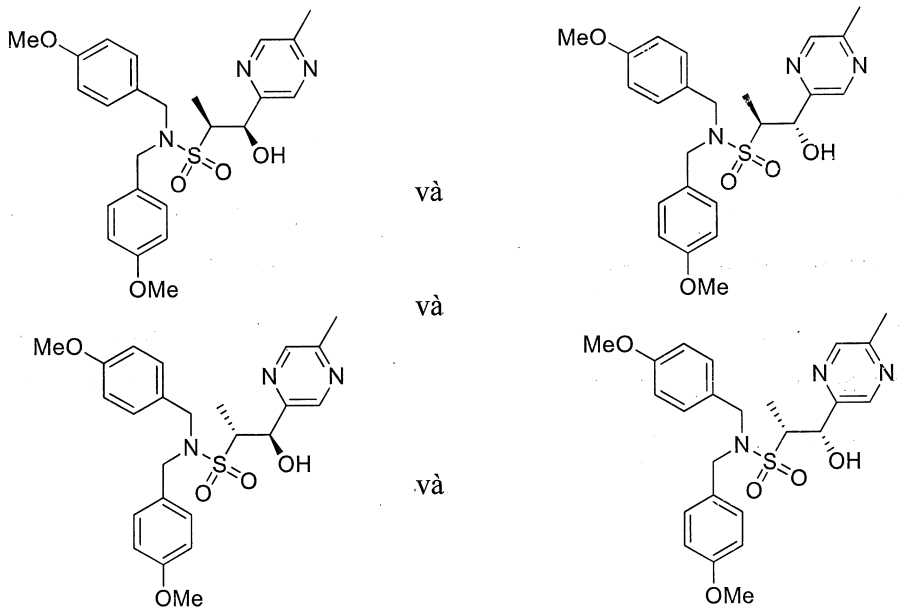
hoặc



563.0

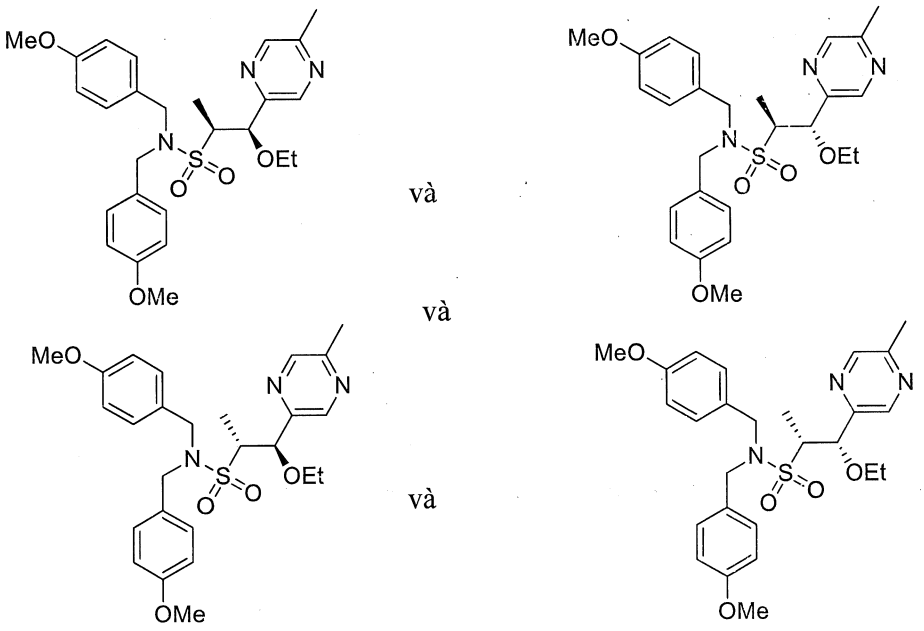
(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit Ví dụ 563.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 562.0. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 2H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. AD-H (5um, 21mm x 25cm, S/N=3242) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: IPA không có amoniac. F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=213bar (21,3MPa), 220nm.

Ví dụ 564.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



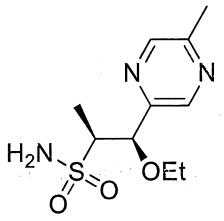
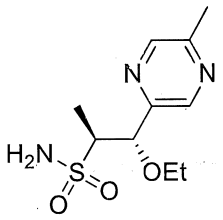
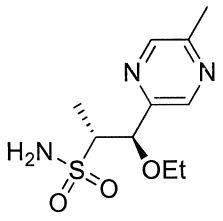
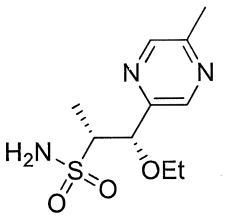
564.1

(1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và Ví dụ 564.1. Ở nhiệt độ -78°C, dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 10,25ml, 25,6mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-metyl-tetrahyđrofuran (107ml) chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (7,46g, 21,36mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ -78°C. Tiếp theo, dung dịch 2-metyltetrahyđrofuran chứa 5-metyl-2-pyrazincarbalđehyt (2,66ml, 25,6mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C và sau đó phản ứng được để ấm dần lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng (RT) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được phân chia. Phần cặn còn lại được tinh chế trên silic đioxit rửa giải bằng gradien DCM/EtOAc (0% đến 50%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. MS ESI (dương) m/z: 472,2 $(M+H)^+$.



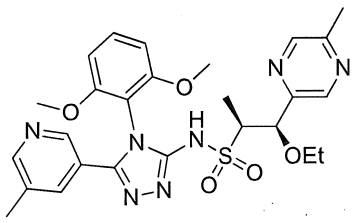
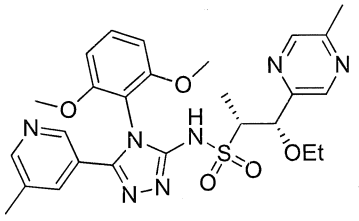
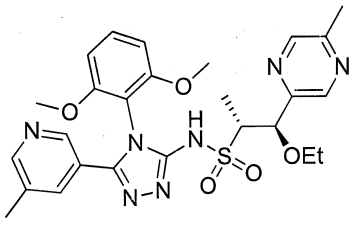
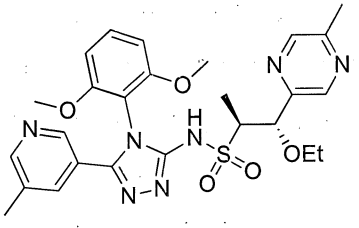
564.2

(1R,2R)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-etoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 564.2. Ở nhiệt độ -78°C, kali bis(trimetylsilyl)amit, (1,0M trong THF, 2,51ml, 2,51mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-metyltetrahyđrofuran (20,93ml) chứa hợp chất 564.1 (0,987g, 2,09mmol). Tiếp theo, etyl triflometansulphonat (0,814ml, 6,28mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được tôi ở nhiệt độ -78°C bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (RT), chiết bằng EtOAc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên silic đioxit rửa giải bằng gradien hexan/EtOAc (0% đến 100%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. MS ESI (dương) m/z: 500,3 $(M+H)^+$.


và

và

và


564.3

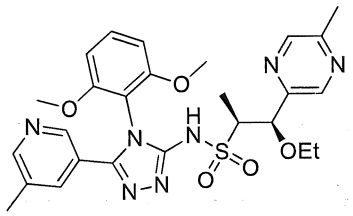
(1R,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 564.3. Ở nhiệt độ 23°C, TFA (0,086ml, 1,12mmol) được bổ sung vào dung dịch DCM chứa anisol (0,122ml, 1,12mmol) và hợp chất 564.2 (0,56g, 1,12mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 23°C. Dung môi được làm bay hơi, và nguyên liệu được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng gradien bậc MeOH/DCM (0% đến 20%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. MS ESI (dương) m/z: 260,2 $(M+H)^+$.


và

và

và


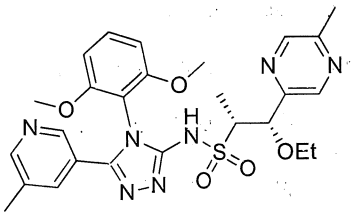
564.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 564.0. 1,4-đioxan khan đã được khử khí (0,864ml) được bổ sung vào bình chứa hợp chất 564.3 (0,112g, 0,43mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin 2.0 (0,194g, 0,52mmol), iođua đồng(I) (0,040g, 0,21mmol), xezi cacbonat (0,329g, 1,01mmol), và trans-N,N'-đimetyl-1,2-xyclohexansđiamin (0,129ml, 0,82mmol). Argon được sục qua dung dịch phản ứng này. Sau thời gian 15 phút, dung dịch không đồng nhất màu xanh sẫm được làm tăng nhiệt độ trên đĩa khuấy đã được làm nóng sơ bộ ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 17 giờ, LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch nước chứa natri thiosulfat được bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp này. Sau khi chiết ba lần bằng DCM, các chất hữu cơ được kết hợp và sau đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô, cặn được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng (0% đến 20% DCM/MeOH) để tạo ra hợp chất 564.0.

Ví dụ 565.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc

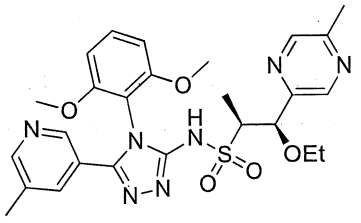


565.0

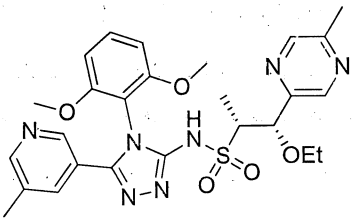
Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2: EtOH) theo tỷ lệ 60:40, Lưu tốc: 65ml/phút, 220nm, 30,3mg/lần phun.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 565.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (br s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 2H), 5,09 (d, *J* =3,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 554,3 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5μm), Pha động: (CO_2: EtOH) theo tỷ lệ 60:40.

Ví dụ 566.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



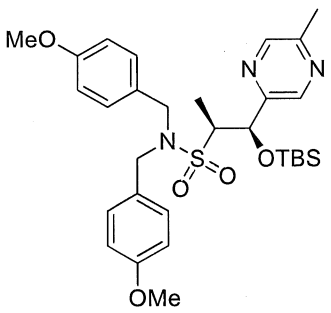
hoặc



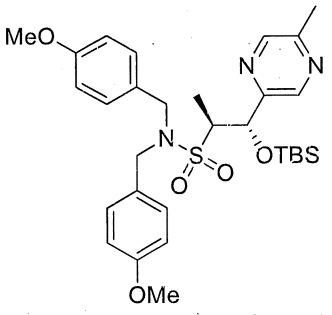
566.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 566.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 565.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,5, 8,5Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 2H), 5,07 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0, 3H), 1,15 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5μm), Pha động: (CO_2: EtOH) theo tỷ lệ 60:40.

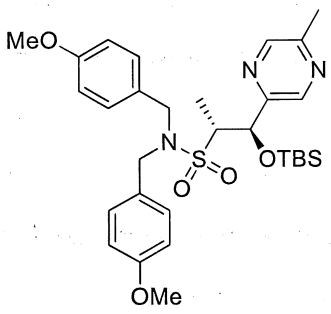
Ví dụ 567.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



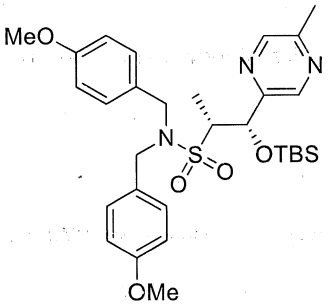
và



và



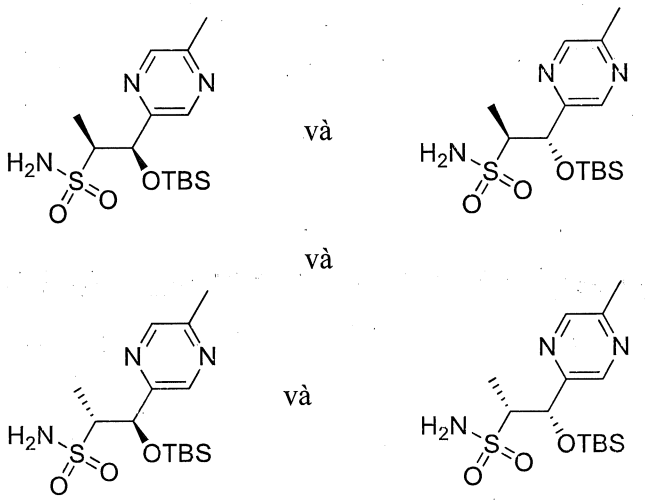
và



567.1

(1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 567.1. Tert-butylđimetylsilyl triflometansulfonat (1,07ml, 4,67mmol), tiếp theo là TEA (0,65ml, 4,67mmol), được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit 564.1 (2,0g, 4,24mmol) trong DCM (21,2ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến

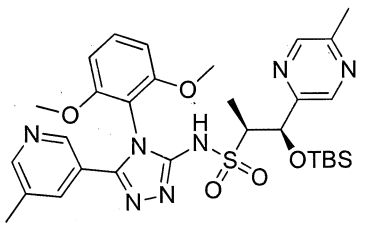
100% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất mong muốn 567.1. MS ESI (dương) m/z: 586,2 $(M+H)^+$.



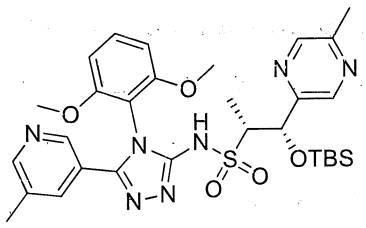
567.2

(1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 567.2. Bình đáy tròn loại dung tích 500ml được nạp -1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (5,24g, 8,94mmol), anisol (4,0ml, 36,6mmol) và DCM (20ml). TFA (21ml, 273mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến phản ứng hoàn thành. Sau đó, toluen (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được cô đến ~20ml và sau đó được phân bố giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20ml) và EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa dung dịch (20ml). Sau đó, lớp hữu cơ được sấy khô bằng cách cho qua thông qua khay chiết Chem Elute rửa giải bằng EtOAc (2 x 20ml). Dung dịch hữu cơ được cô để tạo ra dầu màu vàng. Dầu màu vàng này được tinh chế bằng Biotage (SNAP100, Ultra, chất rửa giải: (EtOAc/EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong hexan 0% đến 60%). Các phân đoạn đã trộn này được tinh chế lại (SNAP50, HP, chất rửa giải: EtOAc/hexan 20% đến 80%). Các phân đoạn tương ứng được kết hợp và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng (2,82g). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J*=1,17 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,52 (d,

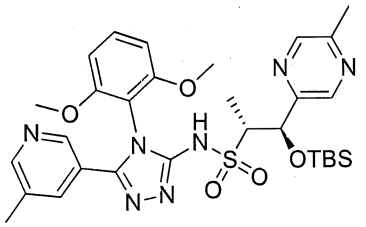
J=2,78 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,50 (dq, *J*=2,92, 6,97 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=6,87 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).



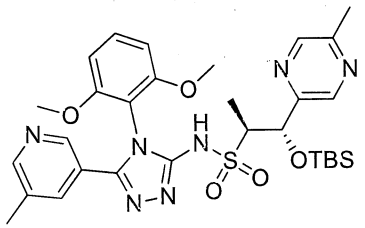
và



và

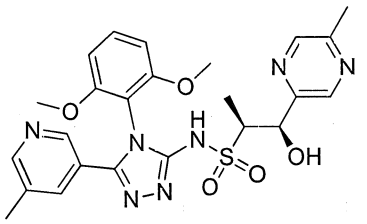
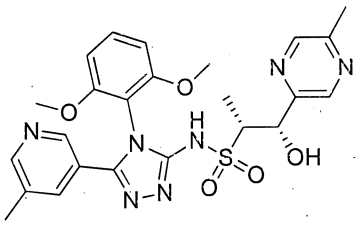
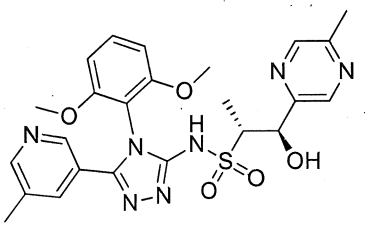
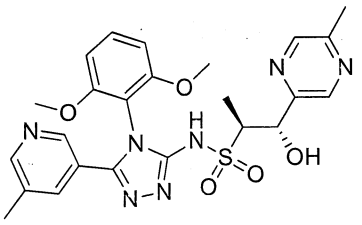


và



567.3

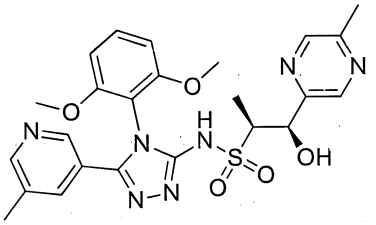
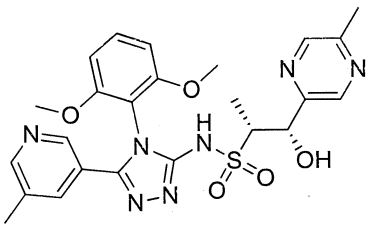
(1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 567.3. Theo quy trình nêu trong Ví dụ C. Các hợp chất theo Ví dụ 567.2 và hợp chất 2.0 được trộn trong 1,4-đioxan đã được khử khí và làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân chia vào nước/EtOAc và các chất hữu cơ được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết 567.3. MS ESI (dương) m/z: 640,2 $(M+H)^+$.


và

và

và


567.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 567.0. Ở nhiệt độ 23°C, dung dịch tetrabutylamoni florua (1,0M trong THF, 1,48ml, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch THF (4,92ml) chứa hợp chất 567.3 (0,315g, 0,49mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 50 x 250mm, 10µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 30 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 100ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 568.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

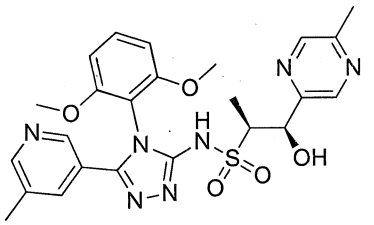
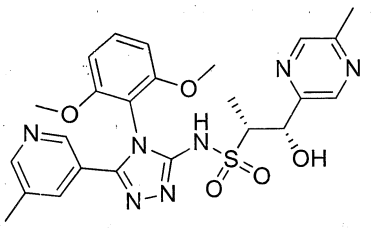

hoặc


568.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2:EtOH) theo tỷ lệ 60:40, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, 42,8mg/lần phun.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 568.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 5,43 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2:EtOH) theo tỷ lệ 60:40, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, 42,8mg/lần phun.

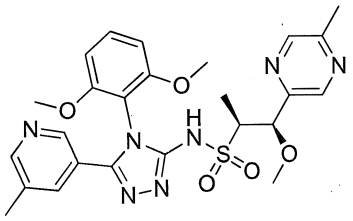
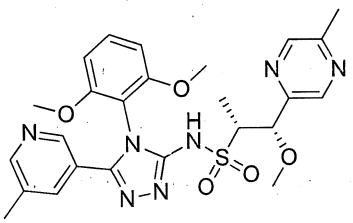
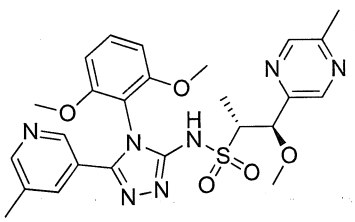
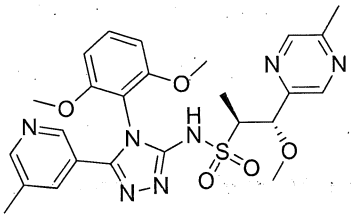
Ví dụ 569.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.


hoặc


569.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 569.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 568.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 5,43 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC: Cột: Chiralpak OX-H (250 x 21mm, 5μm), Pha động: (CO_2:EtOH) theo tỷ lệ 60:40, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, 42,8mg/lần phun.

Ví dụ 570.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

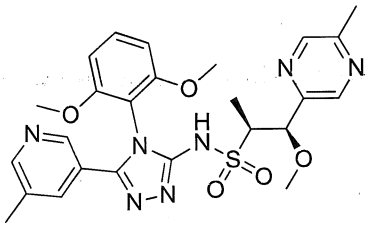

và

và

và


570.0

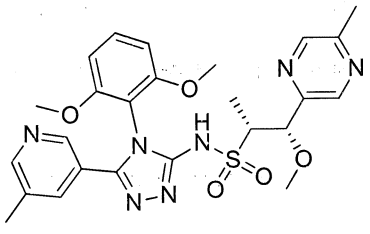
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-

pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 570.0. Ở nhiệt độ 80°C, iođua đồng(I) (0,089g, 0,469mmol) được bổ sung vào dung dịch 1,4-đioxan (1,88ml) chứa (1R,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (điều chế được theo các quy trình đã được áp dụng để tạo ra hợp chất 564.3 (thường bằng cách áp dụng Ví dụ C bằng cách sử dụng alđehyt thích hợp và hợp chất 12.0 (0,230g, 0,934mmol), xezi cacbonat (0,764g, 2,34mmol), và N1,N2-đimetylxyclohexans-1,2-điamin (0,267g, 1,88mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc/nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 571.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc



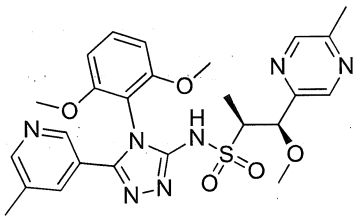
571.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Tinh chế: SFC điều chế: OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac.

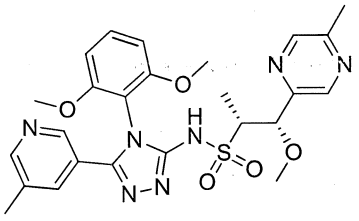
F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=200bar (20MPa), 234nm. Toàn bộ mẫu (~490mg) được hòa tan trong 17nl MeOH (7ml)/DCM(10ml)), ~30mg/ml, phun 1,2ml.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 571.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) 2,33 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$. SFC điều chế: OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac.

Ví dụ 572.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc

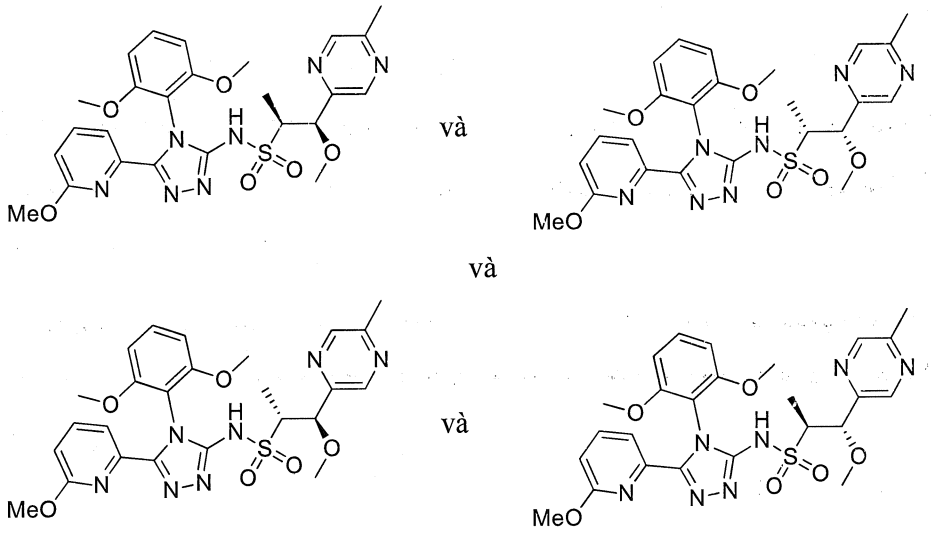


572.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 572.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 571.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H) 2,34 (s, 3H),

1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$. SFC điều chế: OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac.

Ví dụ 573.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

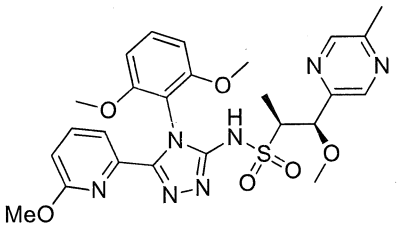


573.0

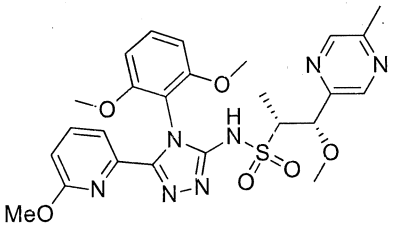
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 573.0. Hợp chất này điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ A và sử dụng hợp chất 1.0, và các quy trình chung tìm thấy ở 564.3 và 6-metoxypicolinohyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x

250mm, 5µm, gradien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 574.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc

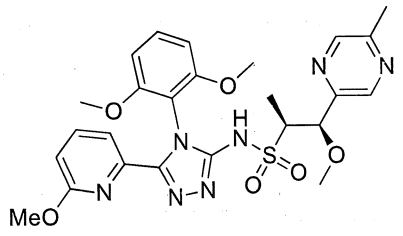


574.0

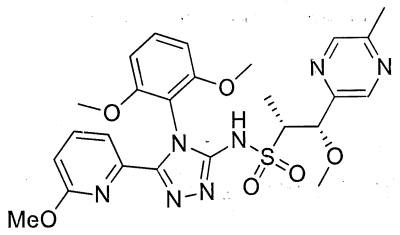
Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Tinh chế: SFC điều chế: OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac. F=60ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=200bar (20MPa), 220nm. Toàn bộ mẫu (~260mg) được hòa tan trong 8ml MeOH/DCM (theo tỷ lệ thể tích 1/1), ~32mg/ml, 1,0ml phun.

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 574.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$. OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac.

Ví dụ 575.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



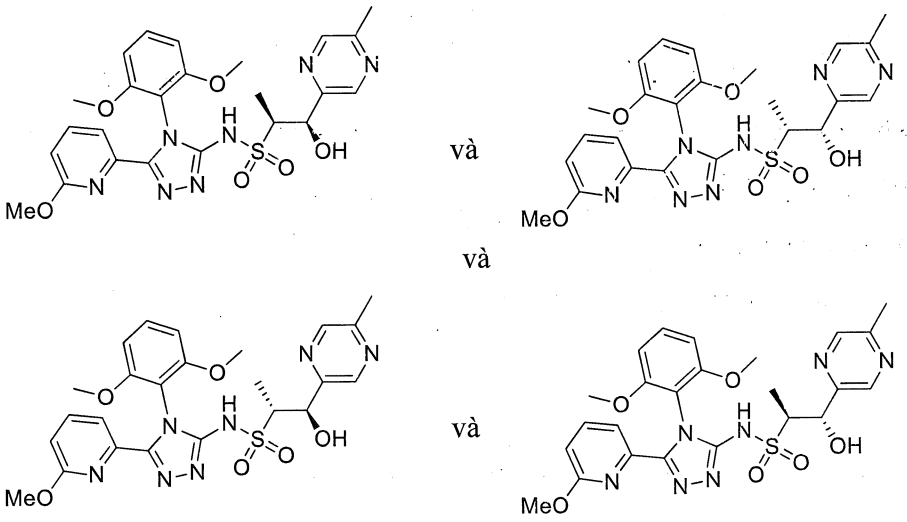
hoặc



575.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 575.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong 574.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 556,3 $(M+H)^+$. OX (5um, 21mm x 25cm, S/N=2121) với 50% tác nhân cải biến hữu cơ: 50% cacbon đioxit. Tác nhân cải biến hữu cơ: EtOH không có amoniac.

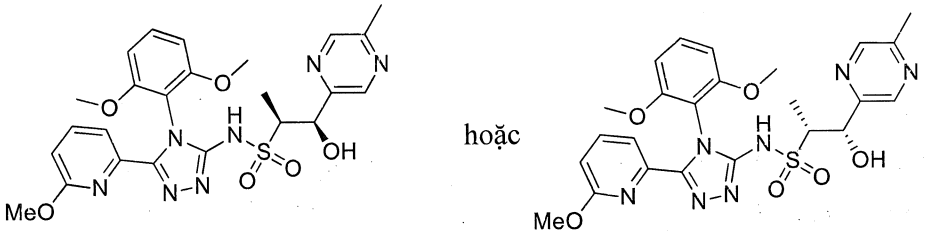
Ví dụ 576.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



576.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 576.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0 và các quy trình chung tìm thấy đối với hợp chất 564.3 và 6-metoxypicolinohyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 577.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

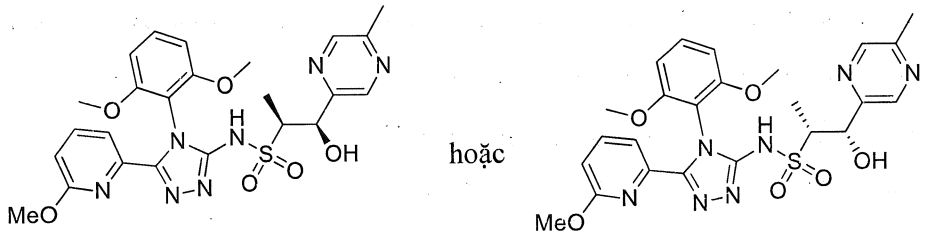


577.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AS-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 75:25 Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, 32,2mg/lần phun.

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 577.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 5,40 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$. SFC: Cột: Chiralpak AS-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 75:25.

Ví dụ 578.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

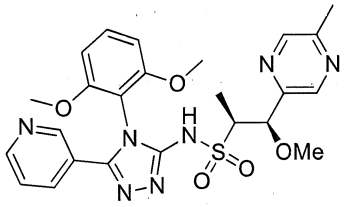


578.0

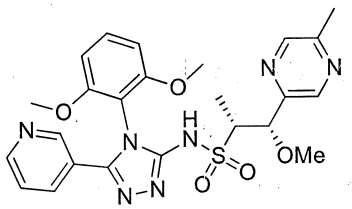
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 578.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 577.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 5,40 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$. SFC: cột: Chiralpak AS-H (250 x 21mm, 5μm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 75:25.

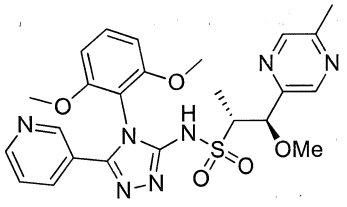
Ví dụ 579.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



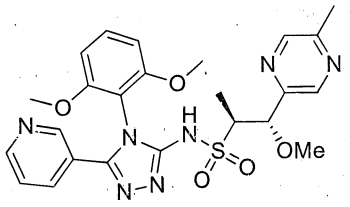
và



và



và

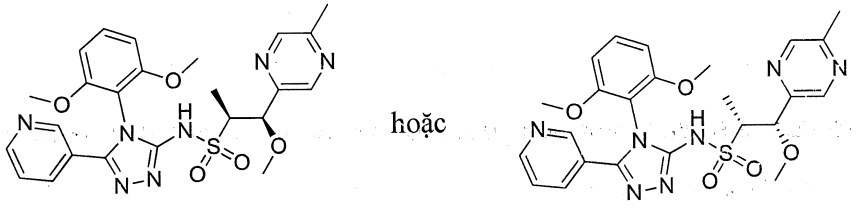


579.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-

pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 579.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0 và các quy trình chung tìm thấy đối với hợp chất 564.3 và nicotinic hyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 580.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



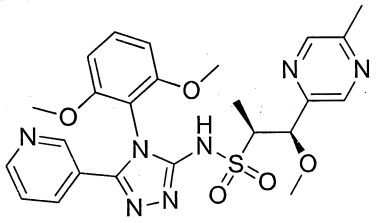
580.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. SFC điều chế với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) + 33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)). Bước dò được thực hiện bằng UV ở bước sóng 272nm. Mẫu (344mg) được hòa tan trong 30ml MeOH (11,5mg/ml) với cỡ phun 1,8ml (tức là 20,7mg/lần phun). Thời gian của chu trình 7 phút, thời gian thực hiện 11 phút.

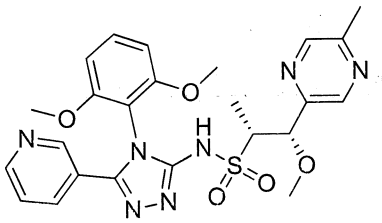
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 580.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,62 (br s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 6,3, 6,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,82 9s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$. SFC điều chế với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) +

33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)).

Ví dụ 581.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



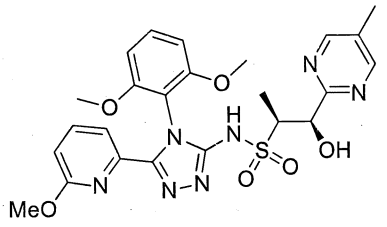
hoặc



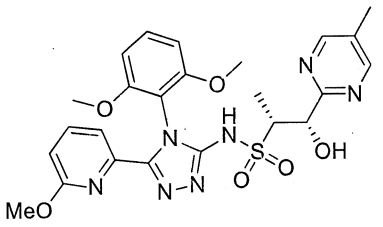
581.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 581.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 580.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,62 (br s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$. SFC điều chế với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) + 33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)).

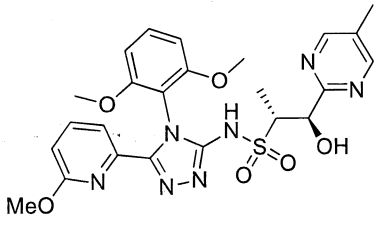
Ví dụ 582.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



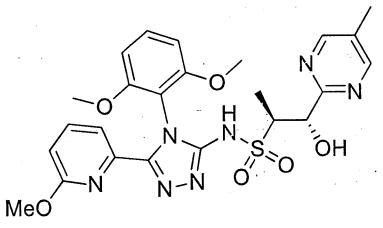
và



và



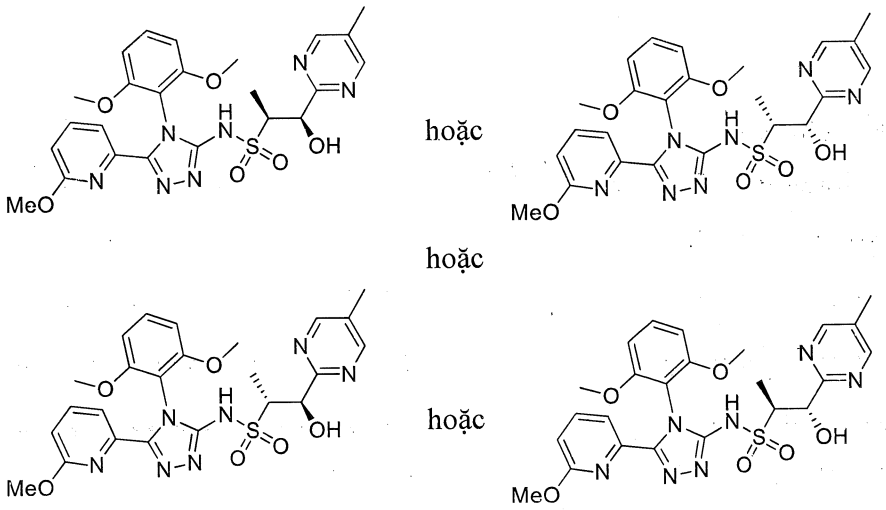
và



582.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 582.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 11.0, và 6-metoxypicolinohyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 30 x 250mm, 10µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

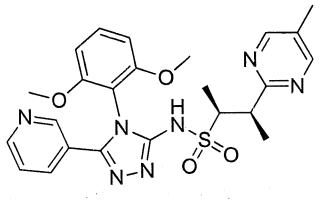
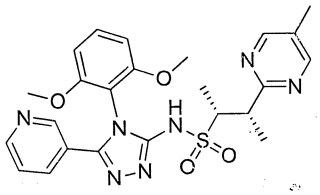
Ví dụ 583.0: Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



583.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 583.0. Hỗn hợp gồm các hợp chất từ Ví dụ 582.0 được tách bằng cách sử dụng tách các điều kiện không đối xứng để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 583.0. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 2H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,77-,6,79 (m, 3H), 5,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H không nhìn thấy), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 542,0 $(M+H)^+$.

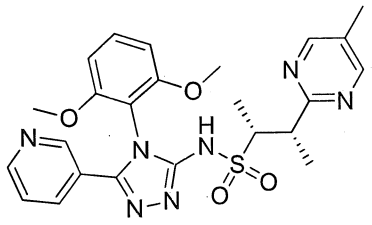
Ví dụ 584.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.

 và 

584.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 584.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0, hợp chất triệt quang 10.0 và nicotinic hyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 585.0: Điều chế (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

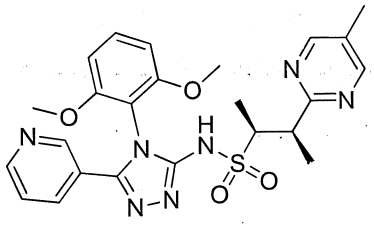


585.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Bước tách không đối xứng 344mg sản phẩm được thực hiện trên SFC điều chế ATO DAS Berger MG2 "Robogram" với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) + 33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)). Bước dò được thực hiện bằng UV ở bước sóng 272nm. Mẫu (344mg) được hòa tan trong 30ml MeOH (11,5mg/ml) với cỡ phun 1,8ml (tức là 20,7mg/lần phun). Thời gian của chu trình 7 phút, thời gian thực hiện 11 phút.

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit Ví dụ 585.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,4 (br. s, 1H), 8,63 (br s, 2H), 8,56 (s, 2H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,6 (ddd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H không nhìn thấy), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H),. MS ESI (dương) m/z: 510 $(M+H)^+$. SFC điều chế với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) + 33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)).

Ví dụ 586.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

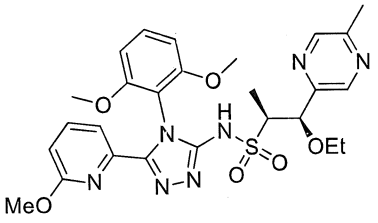


586.0

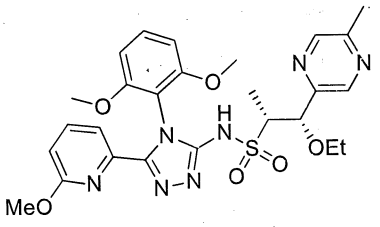
(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit Ví dụ 586.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 585.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,38 (br s, 1H), 8,63 (br s, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,6 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1;36 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 510 $(M+H)^+$. SFC điều chế với cột OZ-H có kích thước 21x250mm, 5um. Pha động là 27ml/phút MeOH (nguyên chất) + 33g/phút CO_2, 45% đồng dung môi ở tổng lưu tốc 60g/phút (áp suất ngược 206bar (20,6Mpa)). Pic 2.

Ví dụ 587.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-

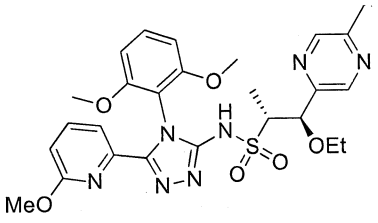
metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



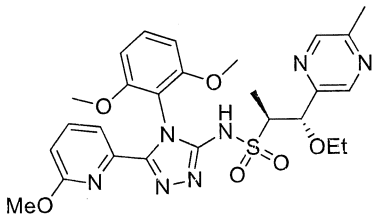
và



và



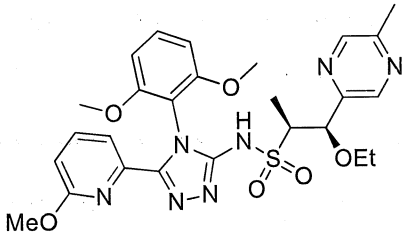
và



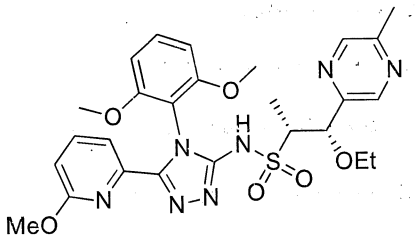
587.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 587.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 564.3 và 6-metoxypicolinohyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 588.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



hoặc

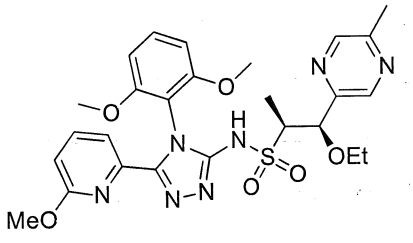


588.0

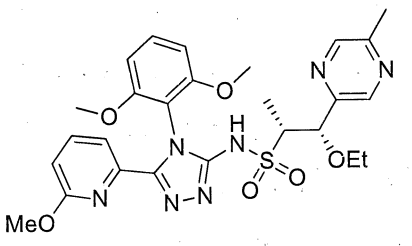
Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC điều chế: Cột: OZ-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 65:35; Lưu tốc: 70ml/phút; 220nm; áp suất đầu nạp nằm trong khoảng 200 (20MPa) đến 206bar (20,6MPa).

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 588.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,7 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,1 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 569,9 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: OZ-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 65:35; Lưu tốc: 70ml/phút.

Ví dụ 589.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



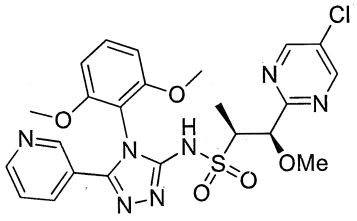
hoặc



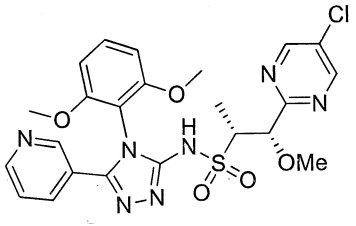
589.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 589.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 588.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,07 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,7 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,1 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). $(M+H)^+$ m/z: 569,9 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: OZ-H (250 x 21mm, 5μm), Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 65:35; Lưu tốc: 70ml/phút.

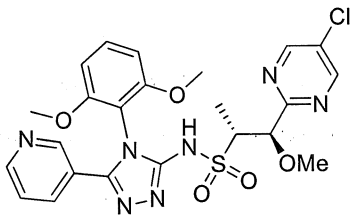
Ví dụ 590.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



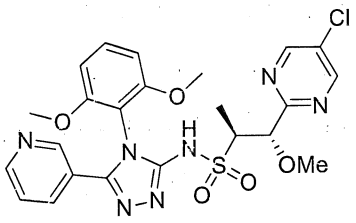
và



và



và

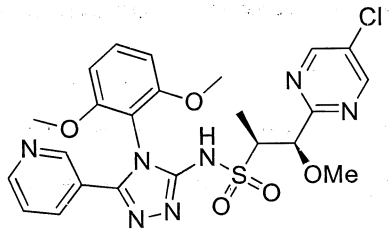


590.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 590.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0, hợp chất 14.3 triệt quang (điều chế được bằng cách áp dụng Ví dụ C) và nicotinic hyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 30 x 250mm, 10µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 591.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

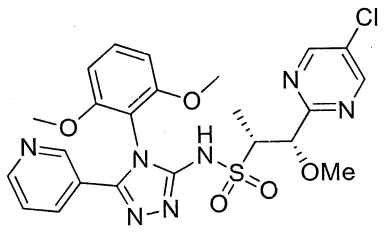


591.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. SFC điều chế 2 giai đoạn. Phương pháp 1: Cột: CC4-NT Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Phương pháp 2: Cột: AS; Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 85:15.

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit Ví dụ 591.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (Giai đoạn 1) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 (br s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,64 (br s, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (br s, 3H), 3,71 (m, 1H không nhìn thấy), 3,34 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,8 $(M+H)^+$. SFC: Phương pháp 1: Cột: CC4-NT Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Phương pháp 2: Cột: AS; Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 85:15.

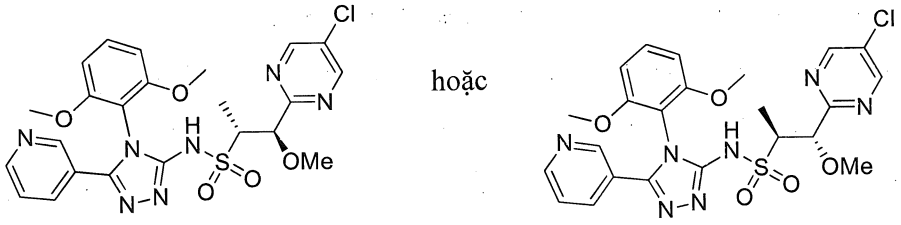
Ví dụ 592.0: Điều chế (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



592.0

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit Ví dụ 592.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (Giai đoạn 2) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 591.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 2H), 8,62 (br s, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H không nhìn thấy), 6,61 (m, 2H), 4,97 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (m, 1H không nhìn thấy), 3,34 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. SFC: Phương pháp 1: Cột: CC4-NT Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Phương pháp 2: Cột: AS; Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 85:15.

Ví dụ 593.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.

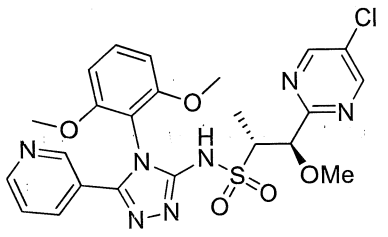


593.0

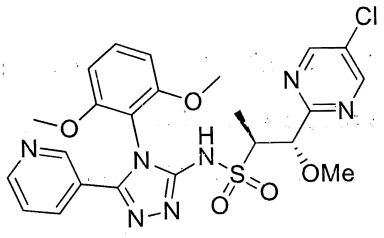
(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit Ví dụ 593.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (Giai đoạn 2)

rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 591.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,43 (br s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (br s, 2H), 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H), ,40 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,9 $(M+H)^+$. SFC: Phương pháp 1: Cột: CC4-NT Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Phương pháp 2: Cột: AS; Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 85:15.

Ví dụ 594.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



hoặc

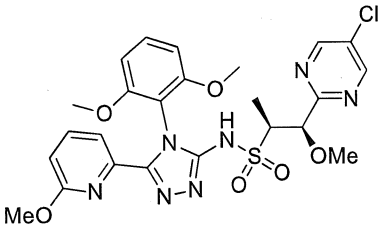


594.0

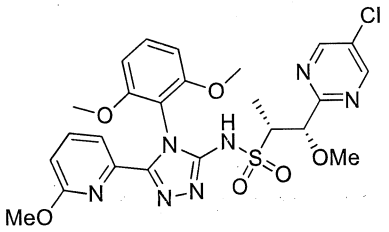
(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit Ví dụ 594.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ ba (Giai đoạn 1) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 591.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 2H), 8,70 (br s, 2H), 8,11 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,64-6,68 (m, 2H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (m, 1H không nhìn thấy), 3,76 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,27 (d, J =7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 545,8,0 $(M+H)^+$. SFC tinh chế 2 giai đoạn: Giai đoạn 1, 40% MeOH; CC4-NT. Giai đoạn 2, AS; 15% IPA.

Ví dụ 595.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-

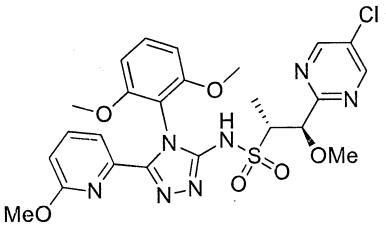
(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



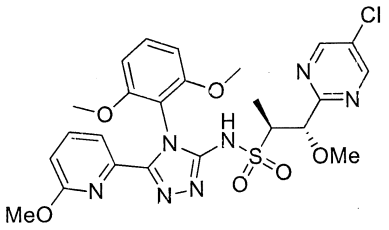
và



và



và

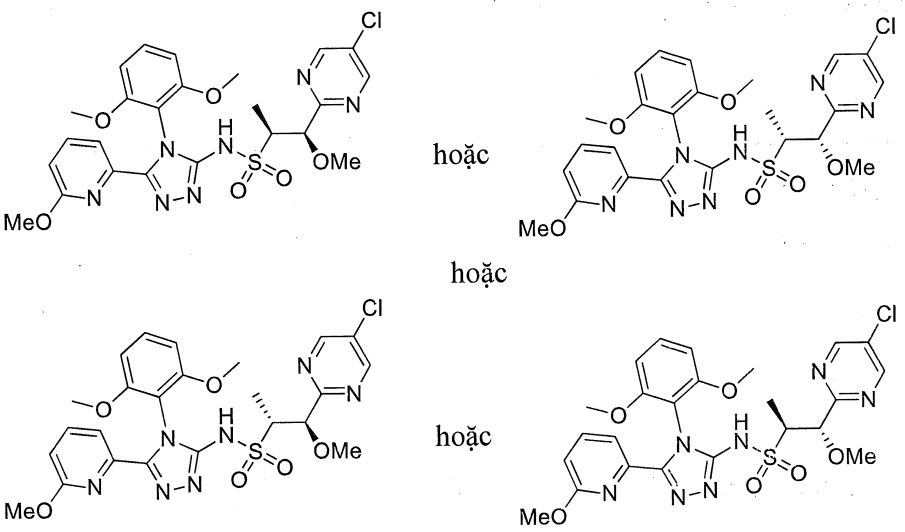


595.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 595.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng hợp chất 1.0, hợp chất 14.3 triệt quang (điều chế được bằng cách áp dụng Ví dụ C) và 6-metoxypicolinohyđrazit để tạo ra sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 30 x 250mm, 10µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 596.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-

triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



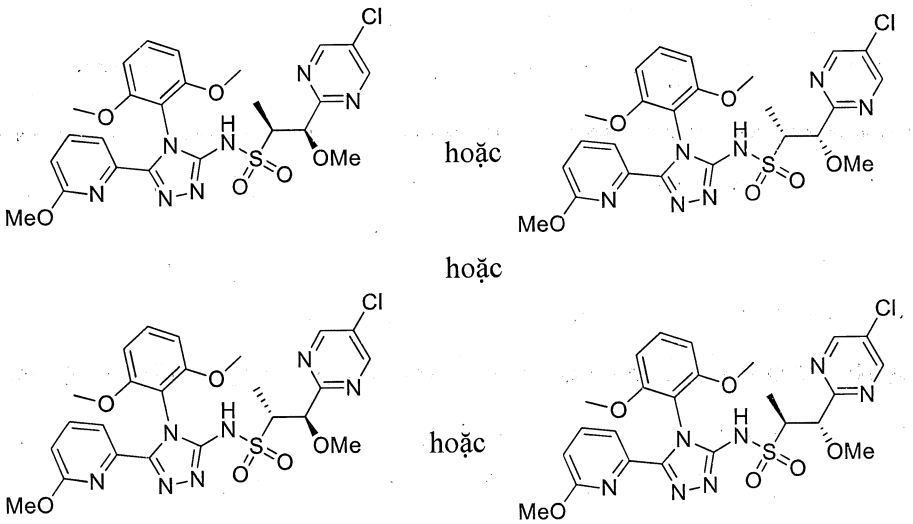
596.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Các điều kiện tách điều chế đối với hợp chất 595.0 (107mg): Thực hiện trên Thar 200 với cột CC4 có kích thước 250x30mm bằng cách sử dụng 88g/phút CO_2 và 42g/phút MeOH (nguyên chất), 35% đồng dung môi ở 130g/phút. Nhiệt độ 39°C, áp suất 100bar (10Mpa), bước sóng 297nm. 107mg mẫu được hòa tan trong 12ml MeOH:DCM (theo tỷ lệ thể tích 2/1), c=8,9mg/ml. Phun 0,7ml dung dịch, 6,2mg/lần phun. Thời gian của chu trình 11 phút, thời gian thực hiện 25 phút.

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 596.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 2H), 7,58-7,64 (m,

2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,7 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H không nhìn thấy), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 576,0 $(M+H)^+$. SFC: cột CC4 có kích thước 250x30mm bằng cách sử dụng 88g/phút CO_2 và 42g/phút MeOH (nguyên chất), 35% đồng dung môi ở 130g/phút. Nhiệt độ 39°C, áp suất 100bar (10Mpa), bước sóng 297nm.

Ví dụ 597.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

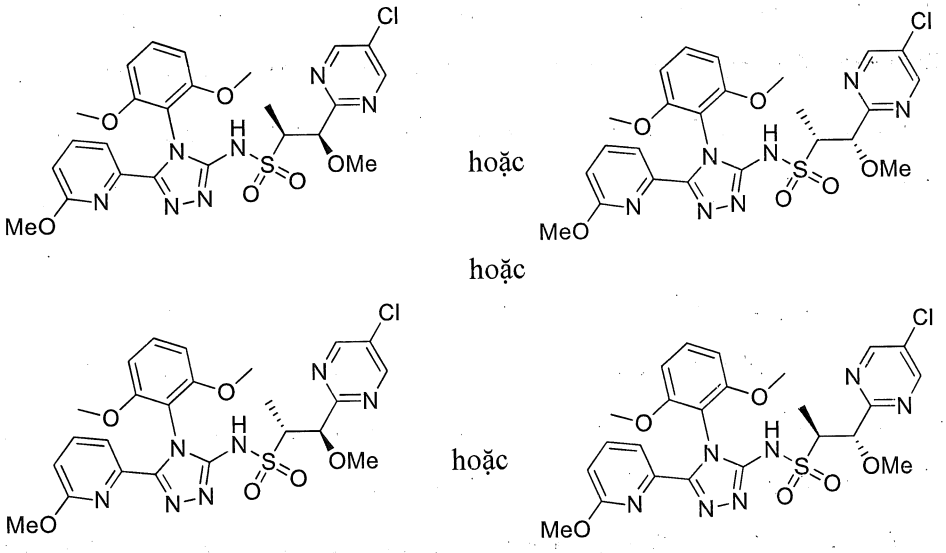


597.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 597.0.

Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ đối với Ví dụ 596.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,7 (dd, J = 7,8, 1,5Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H không nhìn thấy), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 575,8 $(M+H)^+$. SFC: cột CC4 có kích thước 250x30mm bằng cách sử dụng 88g/phút CO_2 và 42g/phút MeOH (nguyên chất), 35% đồng dung môi ở 130g/phút. Nhiệt độ 39°C, áp suất 100bar (10Mpa), bước sóng 297nm.

Ví dụ 598.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

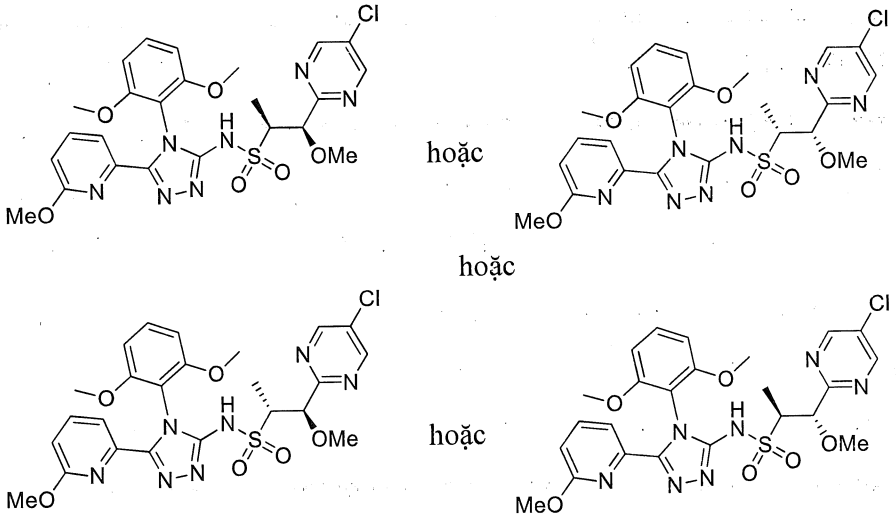


598.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-

sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 598.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ ba rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 596.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 4,78 (d, *J* =6,4 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H không nhìn thấy), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 575,9 $(M+H)^+$. Các điều kiện tách điều chế cột CC4 có kích thước 250x30mm bằng cách sử dụng 88g/phút CO_2 và 42g/phút MeOH (nguyên chất), 35% đồng dung môi ở 130g/phút. Nhiệt độ 39°C, áp suất 100bar (10Mpa), bước sóng 297nm.

Ví dụ 599.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

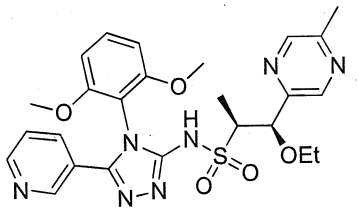


599.0

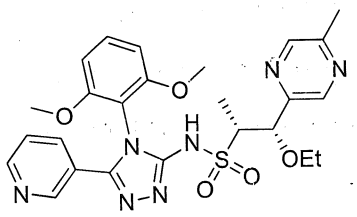
(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 599.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ tư rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 596.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* =8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,7 (dd, *J* =7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,59-6,62 (m, 2H), 4,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H không nhìn thấy), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 575,9 $(M+H)^+$. Các điều kiện tách điều chế cột CC4 có kích thước 250x30mm bằng cách sử dụng 88g/phút CO_2 và 42g/phút MeOH (nguyên chất), 35% đồng dung môi ở 130g/phút. Nhiệt độ 39°C, áp suất 100bar (10Mpa), bước sóng 297nm.

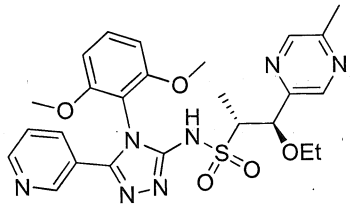
Ví dụ 600.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



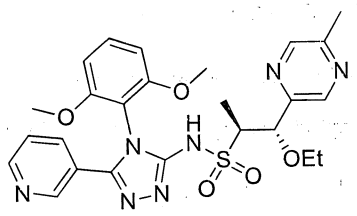
và



và



và

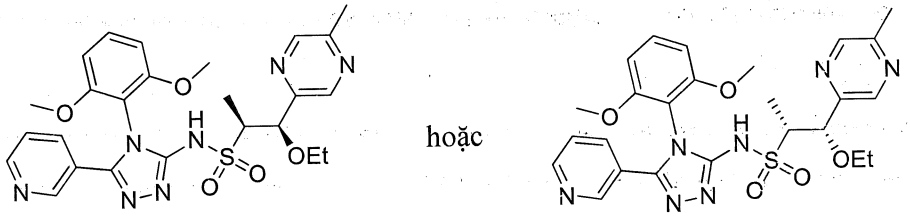


600.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-

sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 600.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 564.3 và nicotinic hyđrazit. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 601.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



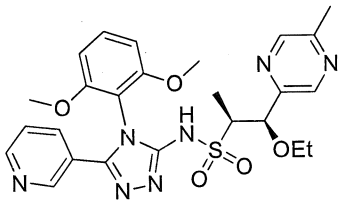
601.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiracel OX-H (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Lưu tốc: 70ml/phút; 220nm; áp suất đầu nạp 200bar (20MPa).

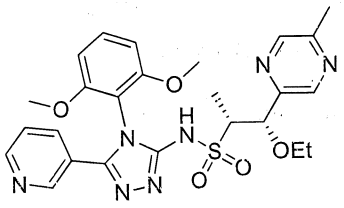
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 601.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 (br s, 1H), 8,62 (br s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,1, 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,6 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0

$(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiracel OX-H (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Lưu tốc: 70ml/phút; pic 1.

Ví dụ 602.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



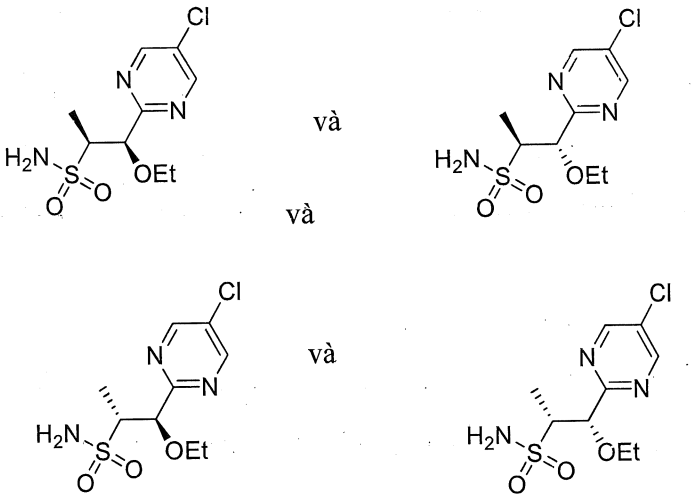
hoặc



602.0

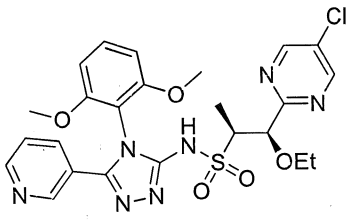
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 602.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 601.0. ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,22 (br s, 1H), 8,62 (br s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd không nhìn thấy, J = 5,9, 5,9 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,27 (d, J =6,8 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiracel OX-H (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (CO_2: MeOH) theo tỷ lệ 60:40; Lưu tốc: 70ml/phút.

Ví dụ 603.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.

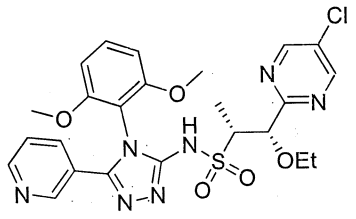


603.1

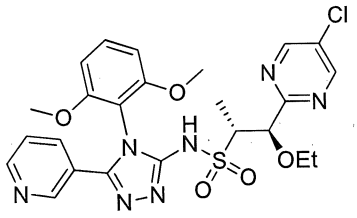
(1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 603.1. Ở nhiệt độ -78°C, KHMDS (1,0M, 5,39ml, 5,39mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-metyltetrahyđrofuran (75ml) chứa 1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (điều chế được theo Ví dụ C bằng cách sử dụng alđehyt thích hợp và hợp chất 12.0 (2,41g, 4,90mmol)). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ -78°C và sau đó etyl triflometansulphonat (0,635ml, 4,90mmol) được bổ sung vào. Sau 45 phút khuấy, phân tích LCMS biểu thị rằng phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trên silic đioxit rửa giải bằng građien hexan/EtOAc (0% đến 100%). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. Sau đó, cặn này được hòa tan trong anisol (2ml) và DCM (10ml) và xử lý bằng TFA (10ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô. Cặn được tinh chế trên silic đioxit rửa giải bằng građien bậc MeOH trong DCM (0% đến 20%). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được kết hợp và cô trong chân không. MS ESI (dương) m/z: 280,1 $(M+H)^+$.



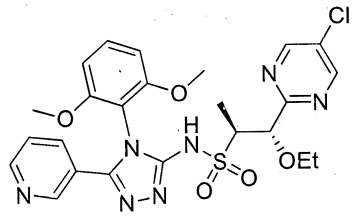
và



và



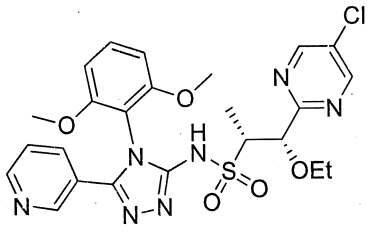
và



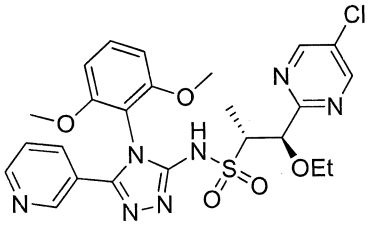
603.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 603.0. Theo Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 1.0, 603.1 và nicotinic hyđrazit tạo ra sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

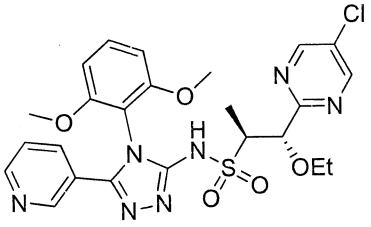
Ví dụ 604.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



hoặc

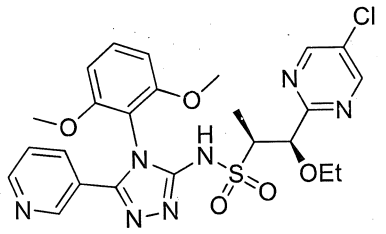


604.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Các phương pháp tinh chế SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1: AS (10um); 85% CO_2/15% MeOH; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70ml/phút; 220nm.

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 604.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (Giai đoạn 1) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,17 (br s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (dd không nhìn thấy, J = 5,8, 1,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,1, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,60 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 5,0 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H không nhìn thấy), 3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Các phương pháp tinh chế SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1: AS (10um); 85% CO_2\15% MeOH; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70ml/phút; 220nm.

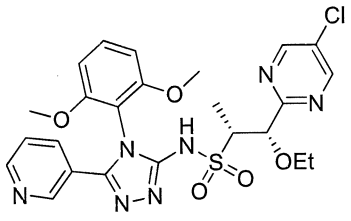
Ví dụ 605.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit.



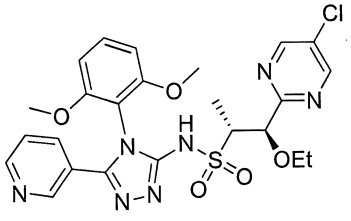
605.0

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 605.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (Giai đoạn 3) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 604.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (br s 1H), 8,70 (s, 2H), 8,62 (br s, 2H), 7,75 (ddd, *J* = 8,1, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,61 (dd, *J* = 8,7, 8,7 Hz, 2H), 5,0 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H không nhìn thấy), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,51 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Các phương pháp tinh chế SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1: AS (10um); 85% CO_2\15% MeOH; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70ml/phút; 220nm.

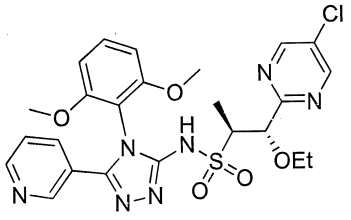
Ví dụ 606.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



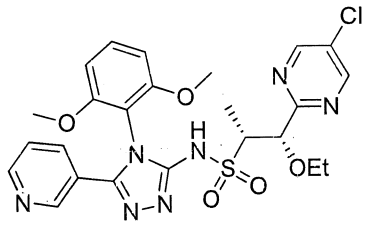
hoặc



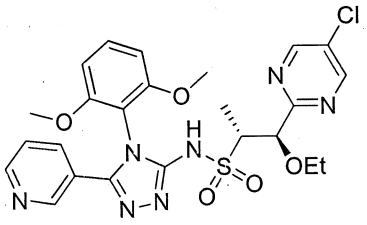
606.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 606.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (Giai đoạn 2) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 604.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,78 (br s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (br s, 2H), 7,73 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,3 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 7,38 (m, 1H không nhìn thấy), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Các phương pháp tinh chế SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1: AS (10um); 85% CO_2\15% MeOH; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70ml/phút; 220nm.

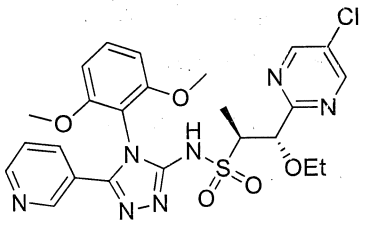
Ví dụ 607.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



hoặc

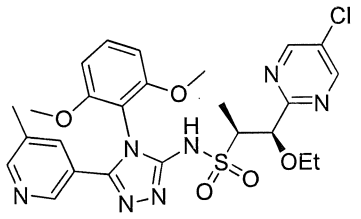


607.0

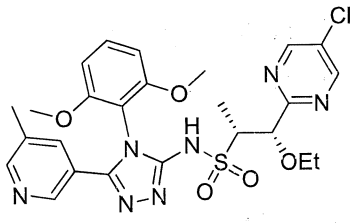
(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 607.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (giai đoạn 2) rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 604.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,78 (br s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,62 (br s, 2H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H không nhìn thấy), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (m, 1H không nhìn thấy), 3,69 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 560,9 $(M+H)^+$. Các phương pháp tinh chế SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1: AS (10um); 85% CO_2\15% MeOH; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 2: AD-H; 25% MeOH/75% CO_2; 70ml/phút; 220nm. Giai đoạn 3: OX-H; 40% MeOH/60% CO_2; 70ml/phút; 220nm.

Ví dụ 608.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-

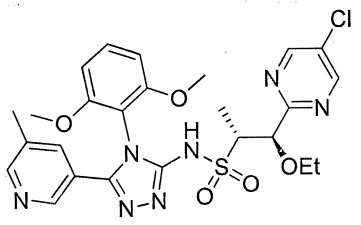
sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



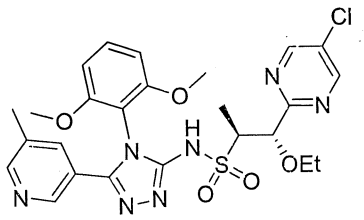
và



và



và

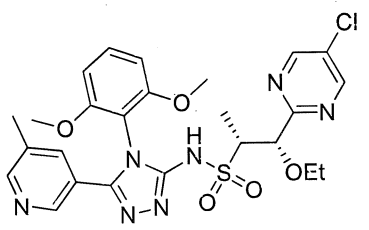


608.0

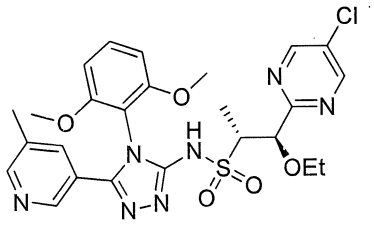
(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 608.0. Theo Ví dụ B, việc sử dụng hợp chất 2.0 và hợp chất 603.1 tạo ra sản phẩm mong muốn. Cặn được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng (0% đến 20% DCM/MeOH). Nguyên liệu này được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 609.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-

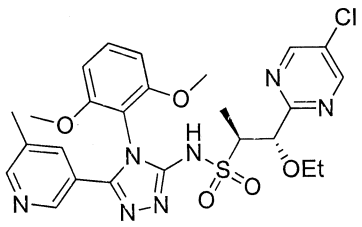
đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



hoặc



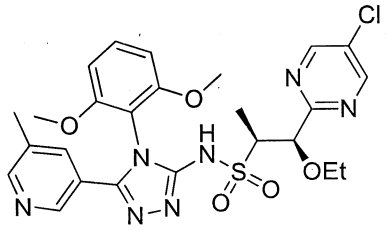
609.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Tinh chế theo phương pháp SFC 3 giai đoạn: Giai đoạn 1, Phi bất đối xứng cột phương pháp SFC điều chế: Cột: Pyriđin (250 x 21mm, 5µm), Pha động: 89:11 (A:B), A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 70ml/phút, Lò/Nhiệt độ cột: 40C, áp suất đầu ra: 100bar (10MPa). Giai đoạn 2 Cột SFC điều chế cột không đối xứng: Chiralpak AD-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 76:24, A: CO_2 lỏng, B: EtOH, Lưu tốc: 70ml/phút, Lò/Nhiệt độ cột: 40C, áp suất đầu ra: 100 bar (10MPa). Giai đoạn 3 SFC điều chế cột không đối xứng, Cột: Chiracel OX-H (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 65:35, A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 70ml/phút, Lò/Nhiệt độ cột: 40C, áp suất đầu ra: 100 bar (10MPa).

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit. Ví dụ 609.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,20 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd,

J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 4,99 (d, J =5,9 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

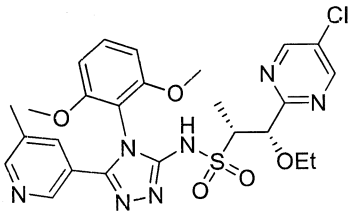
Ví dụ 610.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit.



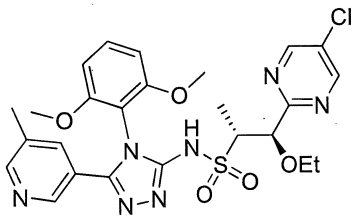
610.0

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit Ví dụ 610,0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 609.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 (br s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 4,99 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45-3,556 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz,3H). MS ESI (dương) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

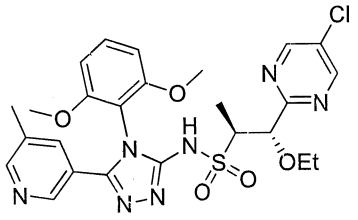
Ví dụ 611.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



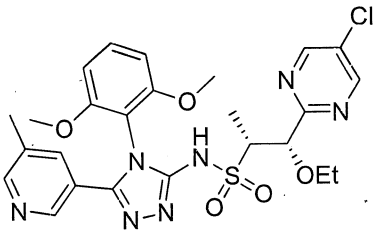
hoặc



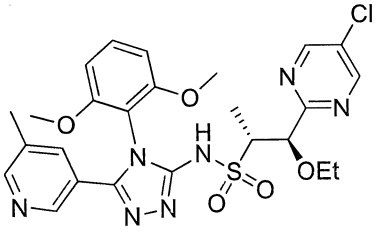
611.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 611.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 609.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,78 (br s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (m, 1H không nhìn thấy), 3,70 (s, 3H), 3,52 (m, 1H không nhìn thấy), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 574,2 $(M+H)^+$.

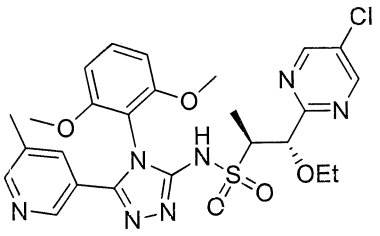
Ví dụ 612.0: Điều chế (1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit.



hoặc



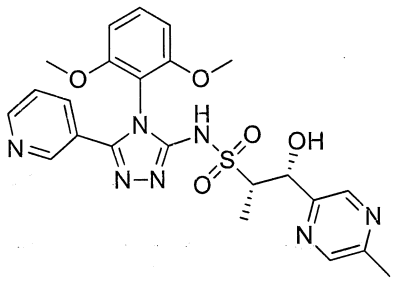
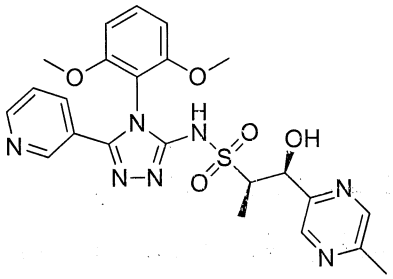
hoặc



612.0

(1S,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 612.0. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 609.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,82 (br s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,69 (s, 3H), 3,52 (m, 1H không nhìn thấy), 3,39 -3,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 574,1 $(M+H)^+$.

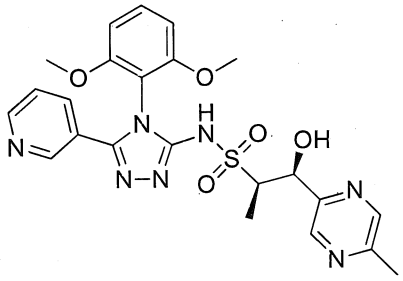
Ví dụ 613.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


và


613.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 613.0. Theo Ví dụ A, việc sử dụng các hợp chất 1.0, 567.2 (các chất đồng phân không đối quang thuận chính được sử dụng) và nicotinic hyđrazit tạo ra sản phẩm TBS mong muốn đã được bảo vệ. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ TBS được thực hiện như sau. Ở nhiệt độ 23°C, TBAF (3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch THF (0,5M) chứa rượu TBS tương ứng đã được bảo vệ (1 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, nguyên liệu này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Agilent SB-C8, 30 x 250mm, 5µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 614.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

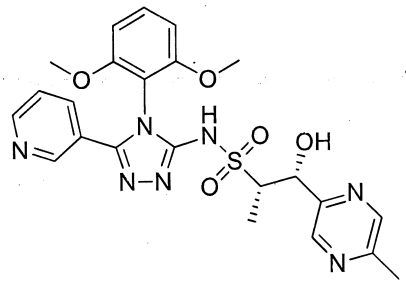


614.0

Bước tách không đối xứng cuối cùng được thực hiện bằng cách áp dụng SFC. Phương pháp SFC: 25% MeOH, AD-H (đường kính trong (i.d) 250x20mm), 70ml/phút, 179bar (17,9MPa), 270nm.

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 614.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện nêu trên. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (br s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (m, 1H không nhìn thấy), 3,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC: 25% MeOH, AD-H (đường kính trong (i.d) 250x20mm), 70ml/phút, 179bar (17,9MPa), 270nm.

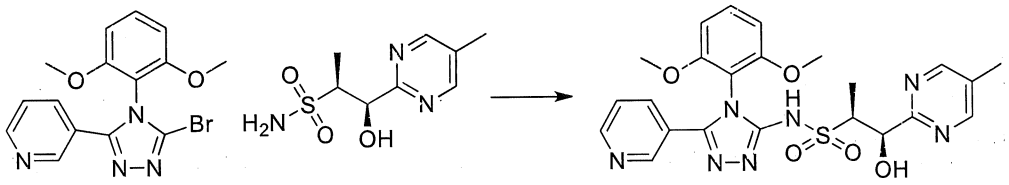
Ví dụ 615.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.



615.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit Ví dụ 615.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai rửa giải ra theo phương pháp SFC bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 614.0. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br s, 1H), 8,75 (d, *J* =1,5 Hz, 1H), 8,72-8,74 (m, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* =8,3, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (m, 1H không nhìn thấy), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$. Phương pháp SFC: 25% MeOH, AD-H (đường kính trong (i.d) 250x20mm), 70ml/phút, 179bar (17,9MPa), 270nm.

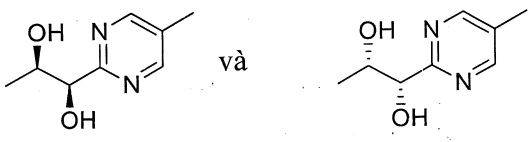
Ví dụ 616.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



2.1 616.0

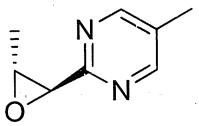
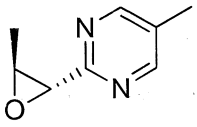
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 616.0. 1,4-đioxan khan đã được khử khí (1,63ml) được bổ sung vào bình chứa (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (0,188g, 0,81mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyriđin (0,352g, 0,98mmol), iođua đồng(I) (0,076g, 0,40mmol), xezi cacbonat (0,620g, 1,90mmol), và trans-N,N'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (0,244ml, 1,55mmol). Argon được sục qua dung dịch phản ứng này. Sau thời gian 15 phút, dung dịch không đồng nhất màu xanh sẫm được làm tăng nhiệt độ trên đĩa khuấy đã được làm nóng sơ bộ ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 17 giờ, LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn thành. Tiếp đó, phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dung dịch nước chứa natri thiosulfat được bổ sung cẩn thận vào hỗn hợp này. Sau khi chiết ba lần bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và tiếp đó được làm khô trên magie sulfat khan và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột Phenomenex Gemini-C18, 30 x 250mm, 10µm, građien 10% đến 95% nước/ACN trong thời gian 25 phút, với 0,1% TFA, lưu tốc 50ml/phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm tinh khiết. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (dd, J =5,0, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J =2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,95 (d, J =8,1 Hz, 2H), 7,42 (dd, J =8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z: 511,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 617.0: Điều chế (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



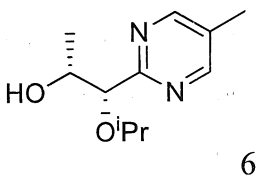
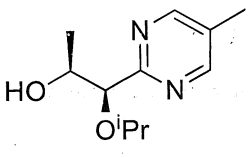
617.1

(1R,2R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol và (1S,2S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-1,2-điol. Osmi tetroxit (4% trọng lượng, trong nước, 0,673ml, 0,110mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (E)-5-metyl-2-(prop-1-en-1-yl)pyrimiđin (5,68g, 42,3mmol) và 4-metylmorpholin-4-oxit (7,44g, 63,5mmol) trong axeton (60ml) và nước (6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 19 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cho qua khay Varian Chem-Elut để loại bỏ nước và cô trong chân không. Nước vẫn có mặt, cặn được hòa tan trong DCM, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (cột Biotage 100g ultra, 0% đến 10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 617.1 (5,1g, 30,3mmol, hiệu suất 71,6%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 169,1 $(M+H)^+$.


và


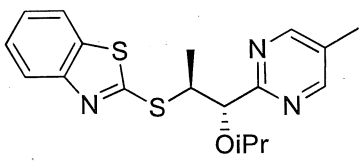
617.2

5-metyl-2-(2R,3R)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin và 5-metyl-2-(2S,3S)-3-metyloxiran-2-yl)pyrimiđin. 1,1,1-trimetoxyetan (7,72ml, 60,6mmol), tiếp theo là clotrimetylsilan (7,70ml, 60,6mmol), bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa hợp chất 617.1 (5,1g, 30,3mmol) và DCM (100ml) với bể nước ở nhiệt độ trong phòng để làm nguội. Sau thời gian 6,5 giờ, thêm 1,1,1-trimetoxyetan (5ml) và clotrimetylsilan (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian 17 giờ nữa và LCMS thể hiện mức độ chuyển hóa ~78%. Hỗn hợp phản ứng được xử lý thêm bằng 1,1,1-trimetoxyetan (3ml) và clotrimetylsilan (3ml) và khuấy trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Cặn được đưa vào MeOH (80ml) và xử lý bằng kali cacbonat (8,38g, 60,6mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, các chất rắn thu được được lọc bỏ và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (cột Biotage 100g ultra, 0% đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất 617.2 (3,35g, 22,3mmol, hiệu suất 74%) ở dạng dầu trong màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 151,2 $(M+H)^+$.

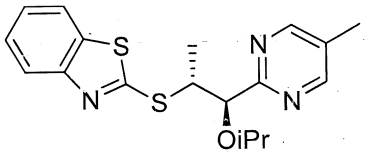

và


617.3

(1R,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-ol và (1S,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-ol. $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,054ml, 0,43mmol) được bổ sung vào bình chứa dung dịch chứa hợp chất 617.2 (128mg, 0,85mmol) trong DCM/iPrOH (theo tỷ lệ 1/1, 2ml) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển N_2. Sau khi khuấy trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được đun nóng ở nhiệt độ 40°C và khuấy trong thời gian 18 giờ. LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn thành các sản phẩm theo tỷ lệ ~3:2 tương ứng với khối lượng của các sản phẩm mong muốn với pic chính phân cực nhiều hơn sản phẩm 1-isopropoxy mong muốn như được thể hiện. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, cô trong chân không và nạp vào nút silicagel với DCM, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (cột Biotage 50g ultra, 5% đến 80% EtOAc:EtOH/hexan theo tỷ lệ 3:1). Sản phẩm chính phân cực nhiều hơn là hợp chất 617.3 (83mg, 0,40mmol, hiệu suất 46%) được phân tách ở dạng rắn dính màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 211,1 $(M+H)^+$.



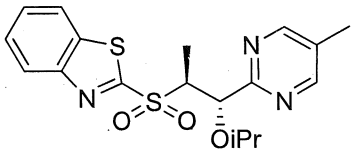
và



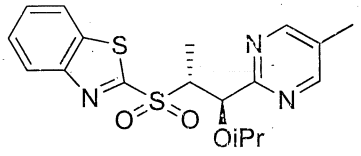
617.4

2-(((1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol và 2-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)thio)-benzo[d]thiazol. Đietyl azođicarboxylat (40% trọng lượng dung dịch trong toluen, 270µl, 0,59mmol) được bổ sung vào bình chứa triphenylphosphin (160mg, 0,61mmol) trong toluen (0,8ml) trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó hợp chất 617.3 (83mg, 0,40mmol) trong toluen (0,8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút nữa. Benzo[d]thiazol-2-thiol (99mg, 0,59mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được nạp một cách trực tiếp vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (Biotage 50g ultra, 0% đến 35% EtOAc:hexan) để tạo ra hợp chất

617.4 (87mg, 0,242mmol, hiệu suất 61%) ở dạng dầu trong không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 360,2 $(M+H)^+$.

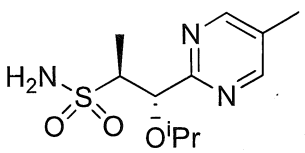


và

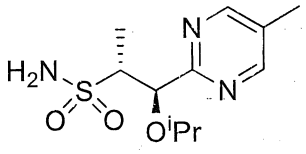


617.5

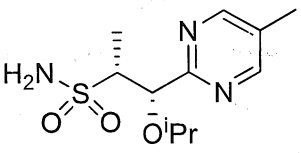
2-(((1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-benzo[d]thiazol và 2-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)-sulfonyl)benzo[d]thiazol. Dung dịch chứa hợp chất 617.4 (1,1g, 3,1mmol) trong DCM (9,5ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng axit 3-cloperoxybenzoic (tối đa 77%, 1,54g, 6,9mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi bể làm lạnh được loại bỏ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước bão hòa natri bisulfit (12ml) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10ml), và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp đó, sản phẩm của phản ứng được chiết bằng EtOAc (2×40ml) và các lớp hữu cơ kết hợp, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml), nước muối (10ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra chất rắn dính màu trắng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (Biotage 100g ultra, 0% đến 100% EtOAc:EtOH/hexan theo tỷ lệ 3:1) tạo ra hợp chất 617.5 (0,81g, 2,1mmol, hiệu suất 68%) ở dạng bọt màu trắng. LCMS-ESI (dương) M/Z: 392,2 $(M+H)^+$.



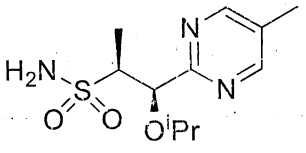
và



và



và



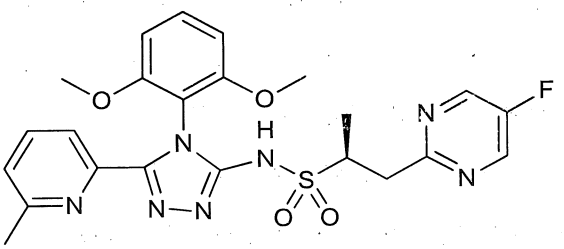
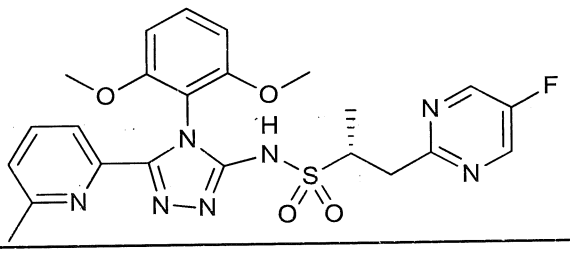
617.0

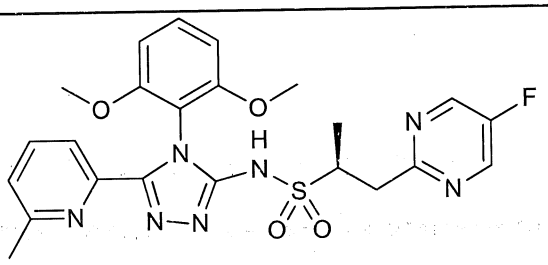
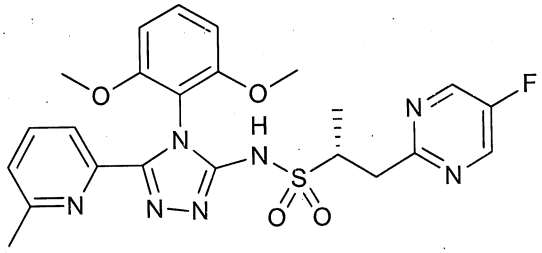
(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-isopropoxy-1-

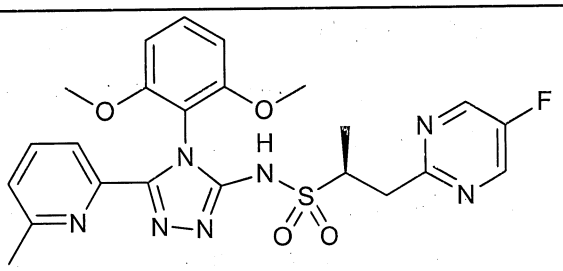
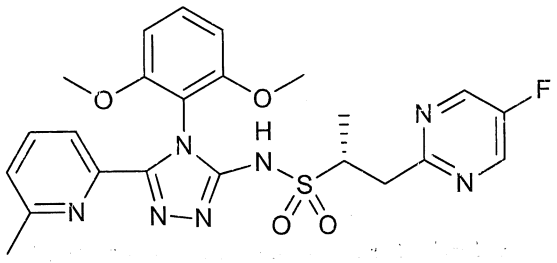
(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. Dung dịch chứa 2-(((1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol và 2-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol (0,85g, 2,17mmol) trong MeOH (7,2ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng kali cacbonat (0,6g, 4,34mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển N_2 và tiếp đó được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tạo huyền phù trong nước (15ml), tiếp theo là bổ sung axit (aminooxy)sulfonic (0,491g, 4,34mmol) và kali axetat (0,213g, 2,17mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. LC/MS biểu thị việc tạo ra sản phẩm mong muốn ở hai pic theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 × 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (cột Biotage 50g ultra, 2% đến 6% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất 617.0 (0,53g, 1,93mmol, hiệu suất 89%) ở dạng dầu không màu. NMR thể hiện sản phẩm mong muốn, nhưng với mức epime hóa hoàn toàn. LCMS ESI (dương) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 205.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 15

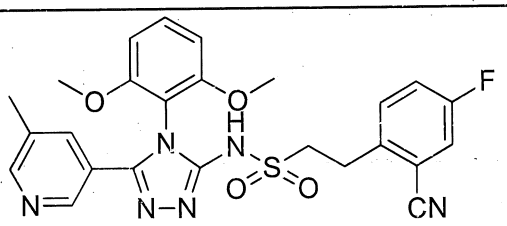
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
618.0	(N-((2,6-đimetoxy-phenyl)-carbamothioyl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 431.1), 6-met-ylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.13), axetat thủy ngân(II) (do	 và 

	VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) TFA (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	(S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 514,1 $(M+H)^+$
619.0	Hợp chất triệt quang 618.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 10ml, 11mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,52 (s, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,73-3,83 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H không nhìn thấy), 3,70 (s, 3H),

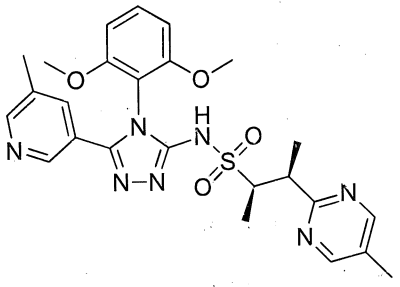
		3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 14,8, 9,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (d, *J* =6,7 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z = 514,1 [M+H].
620.0	Chất trung gian triệt quang 618.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (cột IA có kích thước 2 x 15cm với 60ml/phút 20% MeOH/CO_2. Áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa); bước sóng = 220nm; thể tích phun = 10ml, 11mg/ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:1). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 11,1 br s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H không nhìn thấy), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 14,8, 9,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (d, *J* =6,7 Hz, 3H). MS ESI (dương) m/z = 514,1 [M+H].

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 16

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
621.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)e-tan-sulfonamit, (Ví dụ 8.0). 5-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.11), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), axetat thủy ngân (do VWR International, Radnor, PA, Mỹ cung cấp trên thị trường) được sử dụng thay cho nitrat bạc, TFA (có cung cấp trên thị trường).	 2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimet-oxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 11,18 (br s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* =2,0 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,4237-7,37 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 7,24-7,19 (td, *J* = 8,3, 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,31-3,36 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). MS ESI (dương) m/z = 523,1 [M+H].

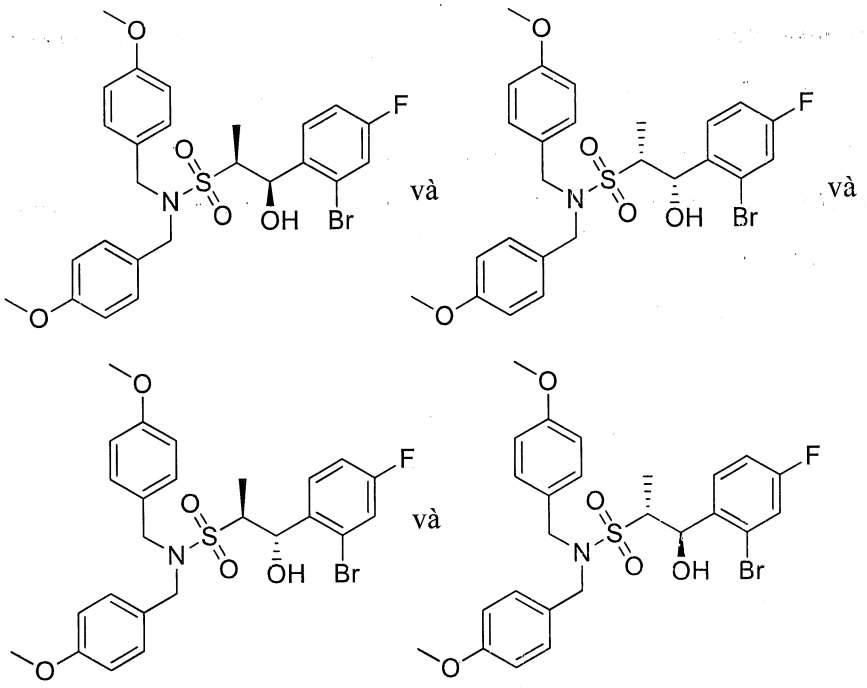
Ví dụ 622.0: Điều chế (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



622.0

(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 622.0. Bình chứa (2R,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (346mg, 1,51mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (749mg, 2,00mmol), đồng(II) triflat (289mg, 0,80mmol), trans-N,N'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (0,48ml, 3,04mmol), và kali cacbonat (540mg, 3,91mmol) được loại khí và sau đó nạp đầy lại bằng nitơ. 1,4-đioxan khan (3,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó dung dịch không đồng nhất màu xanh sẫm được làm nóng trên thanh khuấy đã được làm nóng sơ bộ ở nhiệt độ 80°C và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau thời gian 21 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước. Dung dịch nước của dung dịch HCl 1N được bổ sung cẩn thận vào dung dịch đồng nhất màu xanh sẫm để điều chỉnh độ pH đến độ pH=~7. Sau khi chiết bốn lần bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và tiếp đó được rửa một lần bằng dung dịch nước natri thiosulfat 1M. Sau khi làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan, lọc, và cô trong chân không, cặn màu xanh lam được nạp vào cột silicagel (0% đến 70% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1) để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được kết tinh ra khỏi EtOH để tạo ra (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (306mg). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 13,36 (s, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 2H), 8,47 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J*=0,9, 2,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 7H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS (dương) m/z: 524,3 $(M+H)^+$.

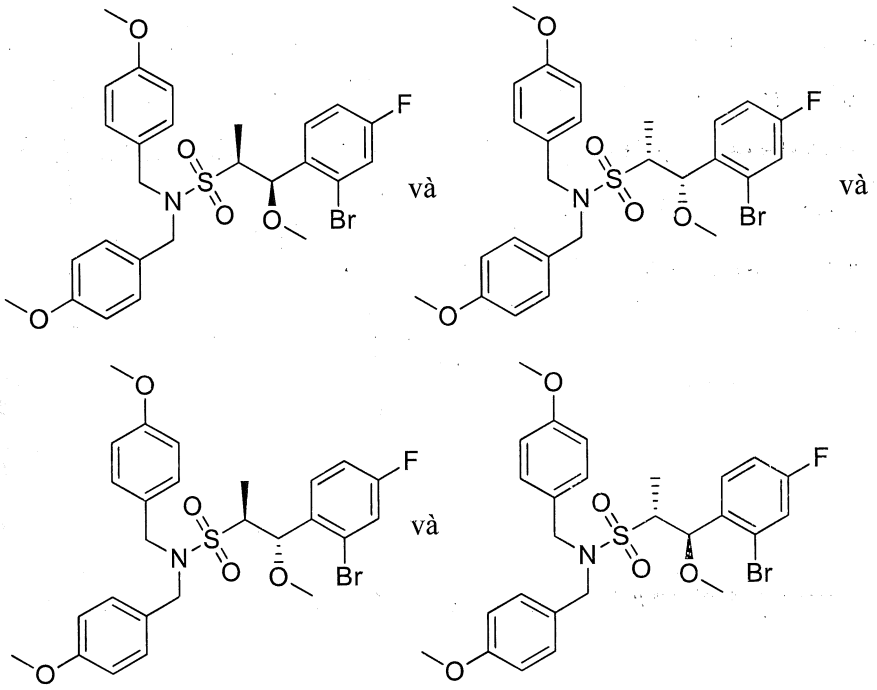
Ví dụ 623.0: Điều chế (1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



623.1

(1R,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 623.1. N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (14,3g, 40,9mmol) được cho đồng sôi với toluen. THF (160ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. n-butyllithi (2,5M trong hexan, 18,01ml, 45,0mmol) được phun nhỏ giọt vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Dung dịch chứa 2-bromo-4-flobenzalđehyt (do Oakwood Products, Inc. cung cấp, 9,97g, 49,1mmol) trong THF (40,0ml) được phun nhỏ giọt trong khoảng thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và sau đó bể làm lạnh được loại bỏ và tiếp tục khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C và được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (200ml) và bảo quản ở nhiệt độ -18°C qua đêm. DCM (200ml) được bổ sung vào và các lớp được tách. Hỗn hợp này được chiết tiếp bằng DCM (3 x 50ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Tinh chế trên cột 330g silicagel, građien rửa giải 0% đến 100% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất 623.1, 1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (19,6g,

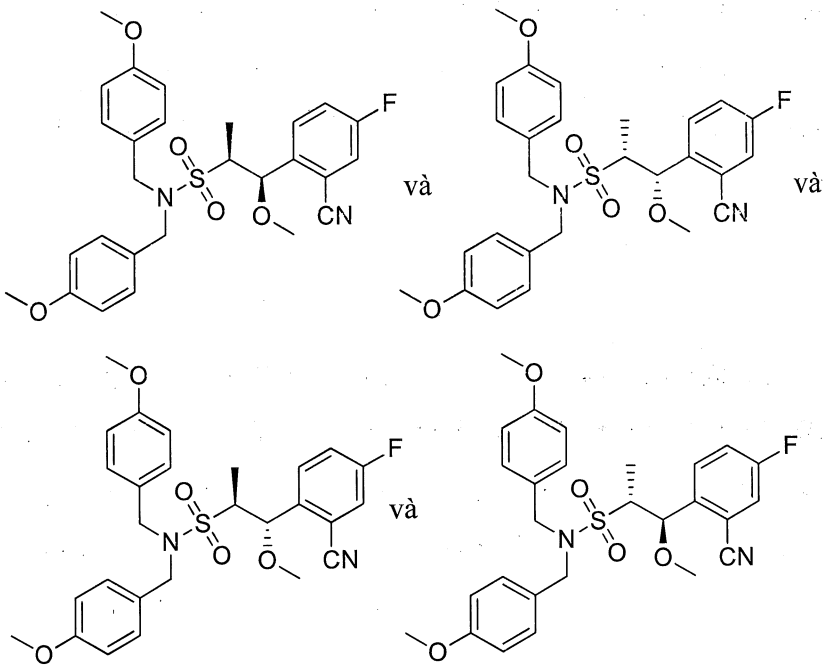
35,5mmol, hiệu suất 87%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) M/Z: 574,0 $(M+Na)^+$.



623.2

(1R,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 623.2. Hợp chất 623.1 (5,06g, 9,16mmol) trong 2-metyltetrahyđrofuran (50ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml. Kali bis(trimetylsilyl)amit trong THF (1,0M, 10,08ml, 10,08mmol) được phun nhỏ giọt vào trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, iođometan (đã được ổn định, 0,626ml, 10,08mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong N_2 ở nhiệt độ -78°C và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút và tiếp đó bể nước đá khô-axeton được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi bằng LCMS. Sau thời gian 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (50ml) và pha loãng bằng nước (100ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 100ml). Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu ở

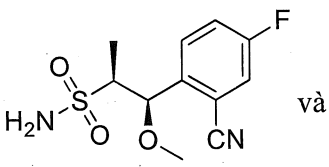
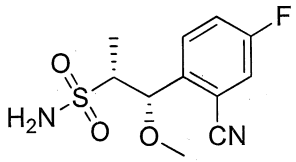
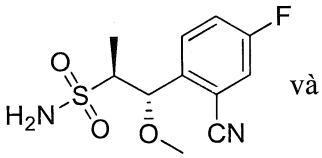
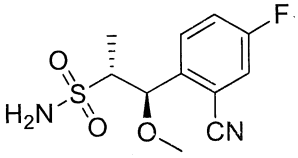
dạng rắn màu vàng nhạt. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (330g), rửa giải bằng gradien 0% đến 30% EtOAc trong DCM để tạo ra hợp chất 623.2 1-(2-bromo-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (4,75g, 8,39mmol, hiệu suất 92%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 588,0 $(M+Na)^+$.



623.3

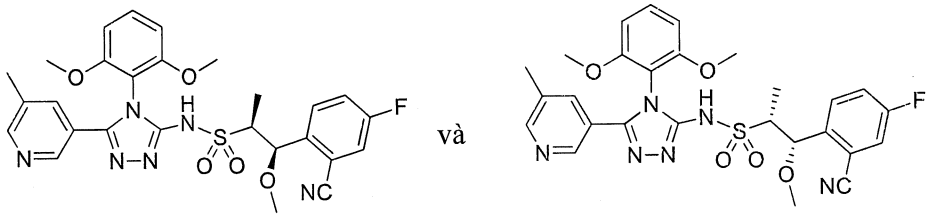
(1R,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 623.3. Bình loại dung tích 60ml có vách ngăn được nạp hợp chất 623.2 (1,5g, 2,65mmol), xyanua kẽm (0,466g, 3,97mmol) và DMA (17ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,61g, 0,53mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được loại khí tiếp. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó nó được pha loãng bằng nước (150ml) và EtOAc (150ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 x 150ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chất liệu thu được bằng cách đó được

hấp phụ vào nút silicagel (40g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 623.3; 1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (1,35g, 2,63mmol, hiệu suất 99%) ở dạng gôm màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 535,2 $(M+Na)^+$.

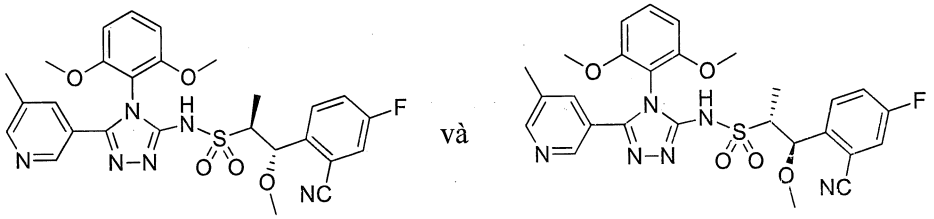

và

và

và


623.4

(1R,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 623.4. Hợp chất theo Ví dụ 623.3 (1,35g, 2,63mmol) được xử lý bằng anisol (khan, 1,15ml, 10,53mmol) và TFA (9,78ml, 132mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (40g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất 623.4 (0,68g, 2,49mmol, hiệu suất 95%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 295,1 $(M+Na)^+$.



hoặc



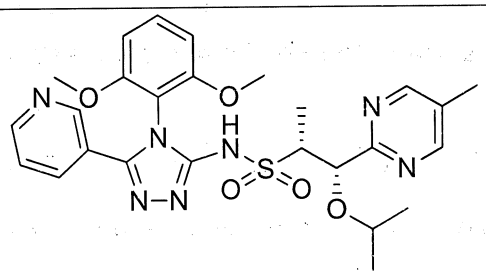
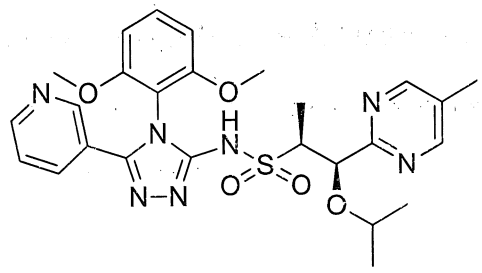
623.0

(1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, Ví dụ 623.0. Hỗn hợp gồm hợp chất 623.4 1-(2-xyano-4-florophenyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (110mg, 0,405mmol) và 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (152mg, 0,405mmol) được cho đồng sôi với toluen trong bình loại dung tích 40ml trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ 50°C. 1,4-đioxan (2,03ml), xezi cacbonat (330mg, 1,01mmol) và (1R,2R)-(-)-N,N"-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (128µl, 0,81mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng argon. Iođua đồng(I) (77mg, 0,401mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (15ml) và chiết bằng DCM (3 x 15ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% MeOH trong DCM, để tạo ra sản phẩm ban đầu. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang được tinh chế theo phương

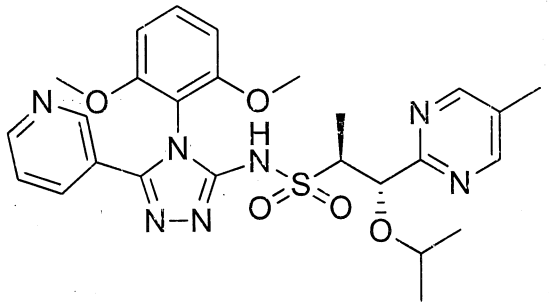
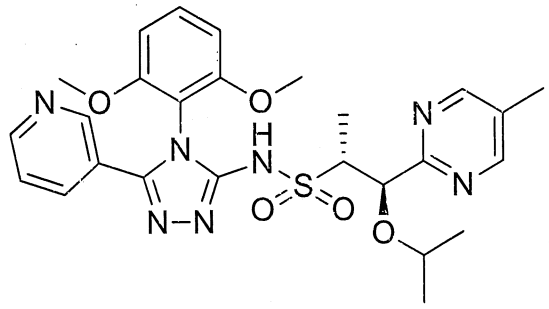
pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo bằng cách sử dụng Capcell Pak C18 (UG120 5um, 30 x 250mm), 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, gradien 5% đến 95% trong thời gian 35 phút để tạo ra cặp chất đồng phân không đối ảnh đã tách của hợp chất 623.0 ở dạng rắn màu trắng đục (43mg, muối TFA). ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 1,38 - 1,55 (m, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,67 - 3,88 (m, 7 H) 4,31 (d, *J*=4,11 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=9,00, 2,74 Hz, 1 H) 7,25 (td, *J*=8,51, 2,74 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=8,41, 5,48 Hz, 1 H) 7,54 (t, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,55 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) M/Z: 567,2 $(M+H)^+$.

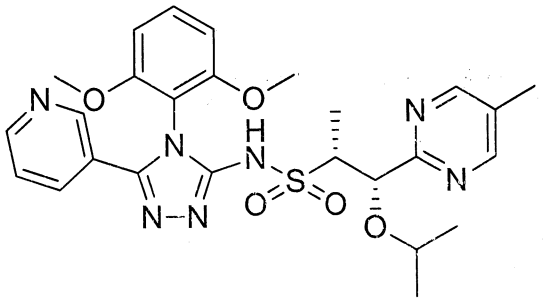
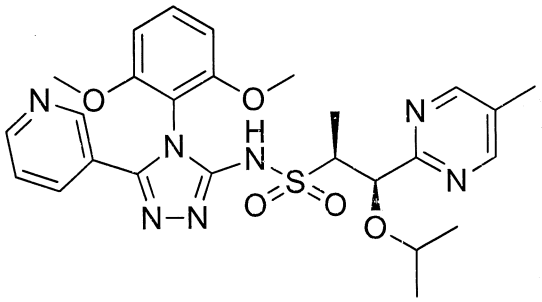
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

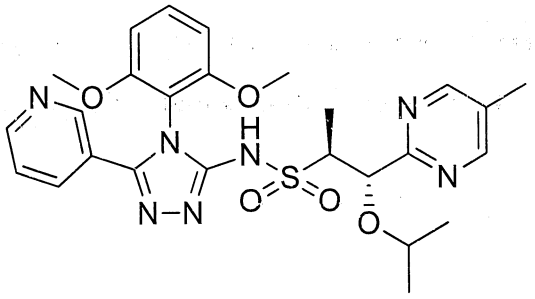
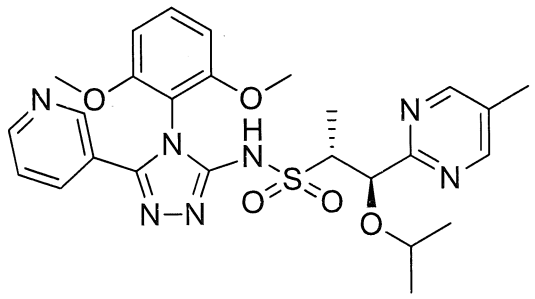
Bảng 17

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
624.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-pyriđin, (Ví dụ 2.1). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

	độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa) để phân phối pic rửa giải ra thứ hai.	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,41 (br. s., 1 H), 8,56 - 8,73 (m, 4 H), 7,73 (dt, J=8,04, 1,97 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=8,55 Hz, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,61 (t, J=7,75 Hz, 2 H), 5,03 (d, J=6,43 Hz, 1 H), 3,63 - 3,88 (m, 8 H), 2,33 (s, 3 H), 1,48 (d, J=7,02 Hz, 3 H), 1,14 - 1,23 (m, 3 H), 1,01 (d, J=6,14 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

625.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-pyriđin (Ví dụ 2.1). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,90 (br. s., 1 H), 8,56 - 8,72 (m, 4 H), 7,71 (dt, *J*=7,97, 2,01 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 1 H), 6,51 - 6,70 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=4,09 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,76 (dd, *J*=7,09, 4,17 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,61 (dt, *J*=12,20, 6,03 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,48 (d, *J*=7,16 Hz, 3 H), 1,15 (d, *J*=5,99 Hz, 3 H), 1,03 (d, *J*=5,99 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

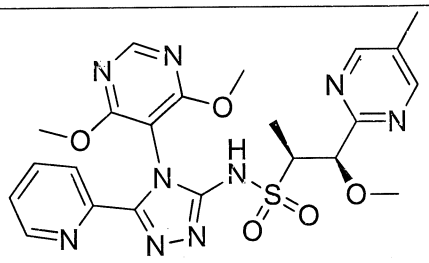
	NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa), để phân phối pic 3.	
626.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-pyriđin (Ví dụ 2.1). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,61 - 8,71 (m, 4 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 6,57 - 6,68 (m, 2 H), 5,04 (d, *J*=6,43 Hz, 1 H), 3,64 - 3,83 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H), 1,47 (d, *J*=7,02 Hz, 3 H), 1,17 (d, *J*=5,99

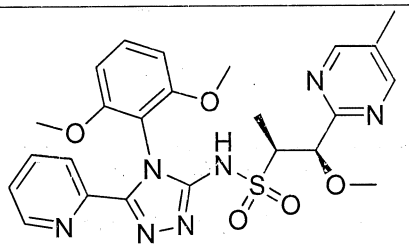
	#2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa), để phân phối pic 4.	Hz, 3 H), 1,00 (d, *J*=6,14 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.
627.0	1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 617.0), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-pyriđin (Ví dụ 2.1). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế #1 (Tinh chế #1): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C,	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-

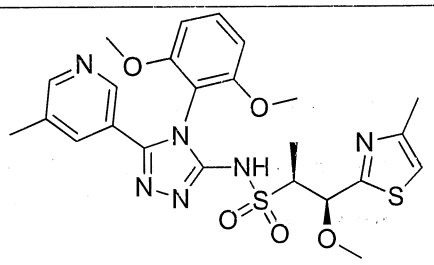
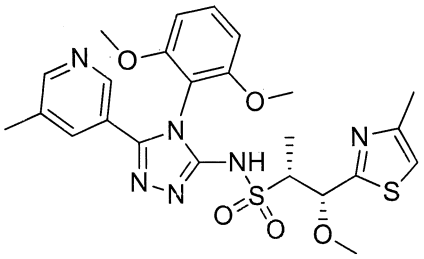
	220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9Mpa) đến 186bar (18,6Mpa). Tiếp đó, phương pháp SFC điều chế #2 (Tinh chế #2): Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 82:18, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp 179bar (17,9MPa), để phân phối pic 1.	sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,90 (br. s., 1 H), 8,56 - 8,72 (m, 4 H), 7,71 (dt, *J*=7,97, 2,01 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 1 H), 6,51 - 6,70 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=4,09 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,76 (dd, *J*=7,09, 4,17 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H), 3,61 (dt, *J*=12,20, 6,03 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,48 (d, *J*=7,16 Hz, 3 H), 1,15 (d, *J*=5,99 Hz, 3 H), 1,03 (d, *J*=5,99 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,0 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 18

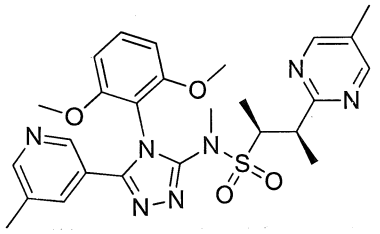
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
628.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 14.0), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp), 5-isothioxyanat-o-4,6-đimeto-	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-

	xypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (1 H, s) 8,65 (2 H, s) 8,63 (1 H, s) 8,32 (1 H, d, *J*=4,41 Hz) 8,00 - 8,04 (1 H, m) 7,95 (1 H, td, *J*=7,79, 1,62 Hz) 7,45 (1 H, td, *J*=6,16, 0,84 Hz) 4,83 (1 H, d, *J*=3,44 Hz) 3,84 (3 H, s) 3,83 (3 H, s) 3,41 - 3,48 (1 H, m) 3,15 (3 H, s) 2,27 (3 H, s) 1,16 (3 H, d, *J*=7,01 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.
629.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0),	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (1 H, s) 8,65 (2 H, d, *J*=0,62 Hz) 8,30 (1 H, d, *J*=4,35 Hz) 7,85 - 7,93 (1 H, m) 7,78 - 7,84 (1 H, m) 7,36 - 7,45 (2 H, m) 6,75 (2 H, d, *J*=8,50 Hz) 4,83 (1 H, d, *J*=3,63 Hz) 3,62 (6 H, d, *J*=8,40 Hz) 3,44 (1 H, br dd, *J*=7,00, 3,63 Hz) 3,16 (3 H, s) 1,15 (3 H, d, *J*=7,05 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

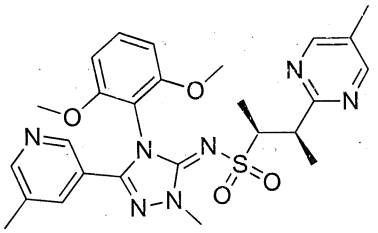
630.0	(1R,2R)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfon-amit (điều chế được theo cách tương tự với Ví dụ 11.04 và Ví dụ 14.05 bằng cách sử dụng 4-metylthiazol-2-carbalđehyt), 2-iso-thioxyanato-1,3-đime-toxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit, Ví dụ 3.11	 và  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,22 - 1,32 (m, 3 H), 2,31 (s, 3 H) 2,42 (d, *J*=0,88 Hz, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,49 - 3,61 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,19 (d, *J*=2,23 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J*=8,55, 3,63 Hz, 2 H) 6,90 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H) 7,48 (t, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 8,33 - 8,40 (m, 1 H) 8,43 - 8,49 (m, 1 H) 11,26 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 631.0: Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc

(2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



hoặc



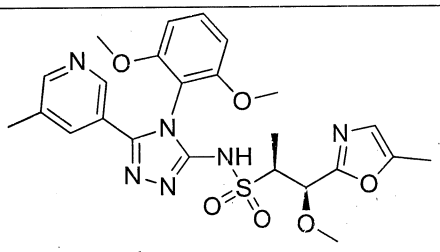
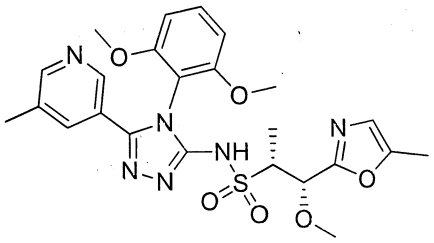
631.0

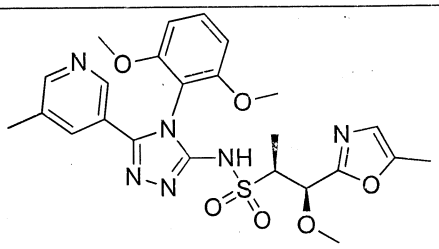
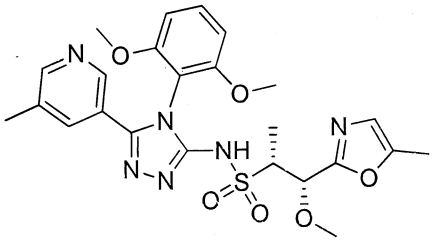
(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 631.0. Metyl iođua (6,4µl, 0,103mmol), tiếp theo là xezi cacbonat (0,037g, 0,113mmol), được bổ sung vào bình chứa (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (0,054g, 0,103mmol) trong DMF (0,26ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 1 giờ và được theo dõi theo phương pháp LC-MS. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được nạp vào cột silicagel và tinh chế (0% đến 100% (EtOAc/EtOH (theo tỷ lệ 3/1) trong hexan)) để tạo ra hợp chất 631.0 ở dạng rắn màu trắng (0,019g, 0,034mmol, hiệu suất 33%). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,06 (d, *J*=6,89 Hz, 3 H), 1,17 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,55 - 3,68 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 6,62 - 6,68 (m, 2 H) 7,42 (t, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 8,34 (d, *J*=1,81 Hz, 1 H) 8,44 (m, 1 H), 8,48 (s, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 538,2 $(M+H)^+$.

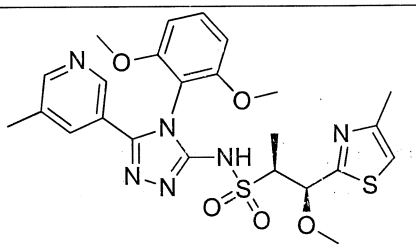
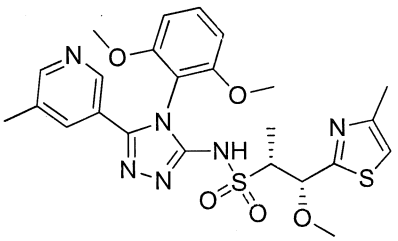
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

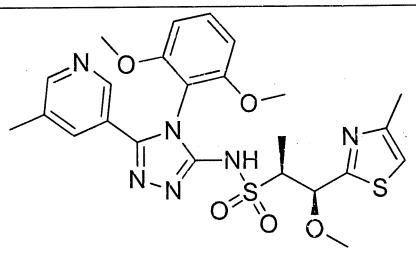
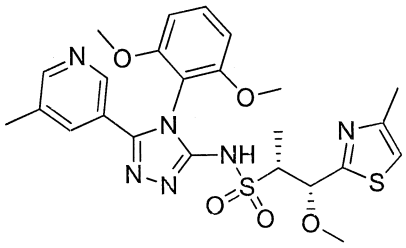
Bảng 19

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

632.0	(1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)-propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2- sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự với Ví dụ 11.04 và Ví dụ 14.05 bằng cách sử dụng 5-metyloxazol-2-carbalđehyt), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit, Ví dụ 3.11. Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H 40% IPA để phân phối pic 1.	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (d, J=6,95 Hz, 3 H) 2,18 (d, J=1,09 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,52 (dd, J=6,97, 4,38 Hz, 1 H) 3,79 (m, 6 H) 4,86 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (t, J=8,53 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,30-8,60 (br s, 2H) 11,27 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

633.0	(1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự với Ví dụ 11.04 và Ví dụ 14.05 bằng cách sử dụng 5-metyloxazol-2-carbalđehyt), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit, Ví dụ 3.11. Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H 40% IPA để phân phối pic 1.	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyloxazol-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (d, J=6,95 Hz, 3 H) 2,18 (d, J=1,09 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,52 (dd, J=6,97, 4,38 Hz, 1 H) 3,79 (m, 6 H) 4,86 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (t, J=8,53 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 8,30-8,60 (br s, 2H) 11,27 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

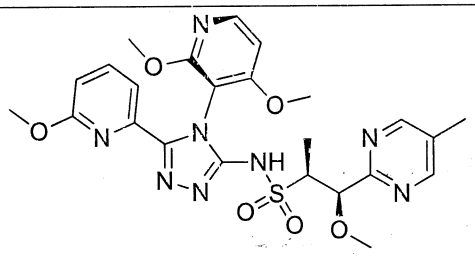
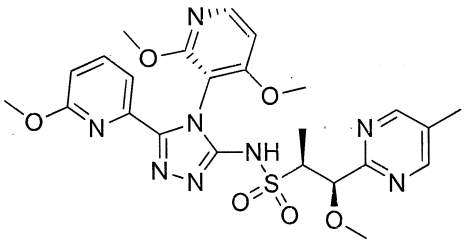
634.0	Hỗn hợp triệt quang theo Ví dụ 630.0 được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AS-H (pha đảo) (2 x 15cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 78:22 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH (0,1% DEA), Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) để phân phối pic 1.	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,23 - 1,25 (m, 3 H), 2,29 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H), 3,61 (qd, *J*=7,01, 1,58 Hz, 1 H), 3,76 (d, *J*=3,27 Hz, 6 H), 5,14 (br s, 1H), 5,22 (m, 1 H) 6,70 (dd, *J*=8,29, 3,01 Hz, 2H) 6,90 (s, 1 H) 7,47 (t, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,37 (br s, 1 H) 8,43 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

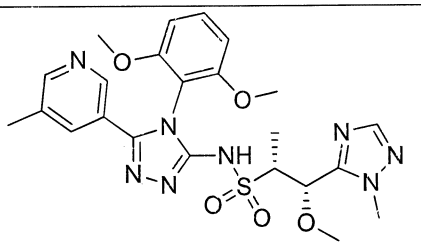
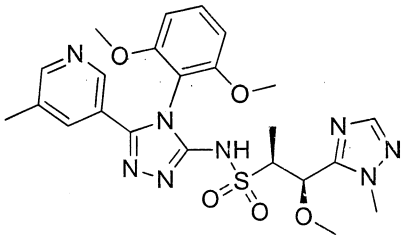
635.0	Hỗn hợp triệt quang theo Ví dụ 630.0 được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AS-H (pha đảo) (2 x 15cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 78:22 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH (0,1% DEA), Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) để phân phối pic rửa giải ra thứ hai.	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metylthiazol-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,22 - 1,32 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,35 (s, 1 H) 3,45 (s, 8 H) 3,56 - 3,70 (m, 1 H), 3,75 (d, *J*=3,47 Hz, 6 H) 4,82 (br s, 1 H) 5,19 - 5,27 (m, 1 H) 6,70 (dd, *J*=8,40, 2,28 Hz, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,46 (t, *J*=8,47 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,36 (br s, 1 H) 8,42 (br s, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 545,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 20

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

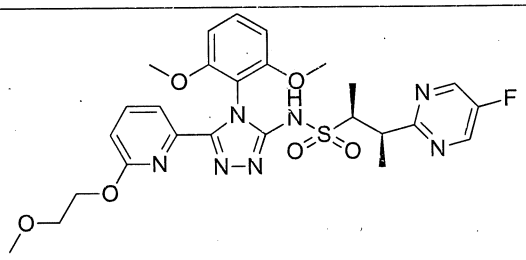
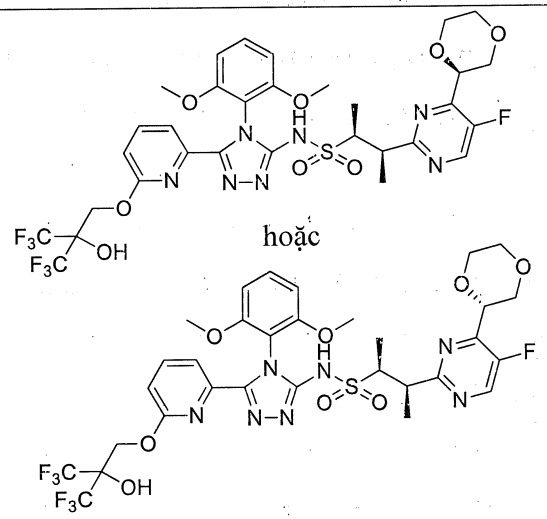
636.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin (Ví dụ 771.1), 6-metoxypicolinohyđrazit, Ví dụ 3.18.	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-đimetoxypyriđin-3-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,32 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,29 (d, *J*=2,59 Hz, 3 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,80 - 3,89 (m, 6 H) 4,94 (dd, *J*=4,17, 1,32 Hz, 1 H) 6,71 - 6,78 (m, 2 H) 7,66 - 7,71 (m, 2 H) 8,18 (dd, *J*=5,96, 1,61 Hz, 1 H) 8,60 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,2 $(M+H)^+$.

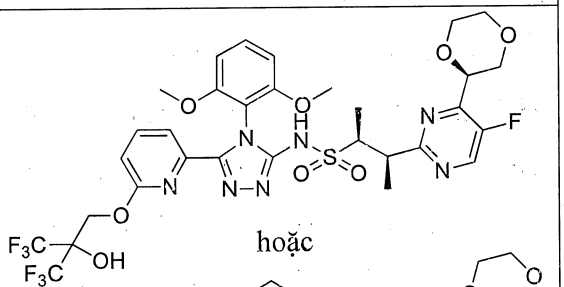
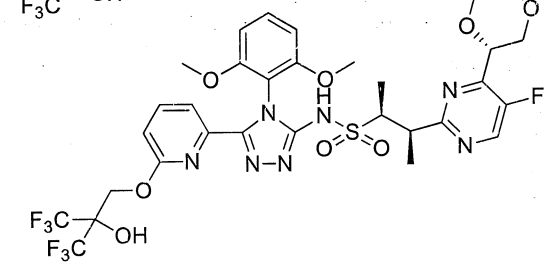
637.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-propan-2-sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự với Ví dụ 11.04 và Ví dụ 14.05 bằng cách sử dụng 1-metyl-1H-1,2,-4-triazol-5-carbalđehyt), 2-iso-thioxyanato-1,3-đime-toxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotino hyđrazit, Ví dụ 3.11.	 và  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,46 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 2,32 (s, 10 H) 3,25 (s, 3 H) 3,59 (dd, *J*=6,92, 6,04 Hz, 1 H) 3,79 (d, *J*=3,63 Hz, 6 H) 3,87 (s, 3 H) 4,94 (d, *J*=5,91 Hz, 1 H) 6,71 (dd, *J*=8,55, 2,23 Hz, 2 H) 7,50 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=1,81 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,45 Hz, 1 H) 11,42 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,2 $(M+H)^+$.

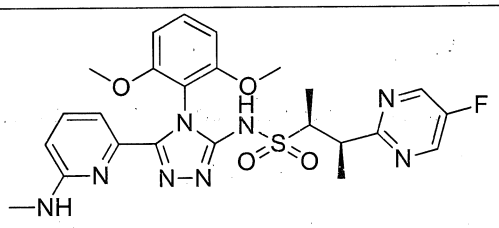
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 21

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

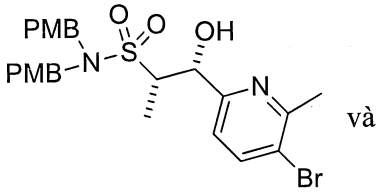
638.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(2-metoxyetoxy)-picolinohyđrazit (Ví dụ 3.26), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,0 (br s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,33(dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 6,58-6,62 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 587,6 $(M+H)^+$.
639.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.24), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0) Hỗn hợp gồm các sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn bằng cách áp dụng phương pháp	 hoặc (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulf-

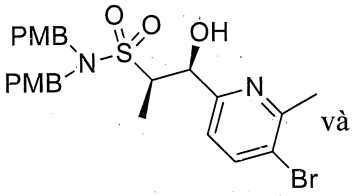
	dưới đây. ID (5µm, 21mm x 25cm, S/n=3041, 50/50/50, hướng thường, p=200bar (20MPa)) với 20% tác nhân cải biến hữu cơ: 80% cacbon đioxit; tác nhân cải biến hữu cơ: MeOH với 20mM amoniac. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=172 bar, 220nm. Toàn bộ mẫu (70mg) được hòa tan trong 4ml MeOH và 1ml DCM, 14mg/ml), 0,6ml (8mg) phun. Ba pic được gom. Đây là pic thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	onamit hoặc (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propo-xy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,7 (t, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 5,02 (dd, *J* = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 4,12-4,17 (m, 3H), 3,95-3,99 (m, 2H), 3,68-3,93 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 796,2 $(M+H)^+$.
640.0	1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flo-pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflomety-l)propoxy)picolinohyđra zit (Ví dụ 3.24), 2-isothi-oxyanato-1,3-đimetoxy-benzen (Ví dụ 1.0) Hỗn hợp gồm các sản phẩm được tinh chế theo	 hoặc  (2S,3R)-3-(4-((R)-1,4-đioxan-2-yl)-5-fl-

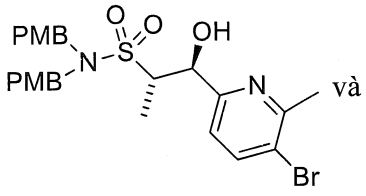
	phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây. ID (5um, 21mm x 25cm, S/N=3041, 50/50/50, hướng thường, P=200 bar) với 20% tác nhân cải biến hữu cơ: 80% cacbon đioxit; tác nhân cải biến hữu cơ: MeOH với 20mM amoniac. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), P=172bar (17,2MPa), 220nm. Toàn bộ mẫu (70mg) được hòa tan trong 4ml MeOH và 1ml DCM, 14mg/ml), 0,6ml (8mg) phun. Ba pic được gom. Đây là pic thứ ba rửa giải ra trong các điều kiện này.	opyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(4-((S)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (br s, 1H) 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 2H), 5,01 (dd, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 4,13 -4,17 (m, 3H), 3,74-4,00 (m không nhìn thấy, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 796,2 $(M+H)^+$.
641.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.1), 6-(metylamino)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.25), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit

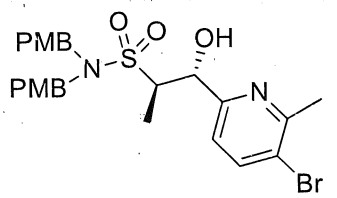
		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$)) δ 11,0 (br s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 543,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 642.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



và


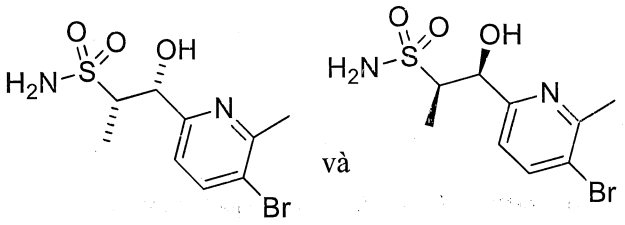
và


và


642.1

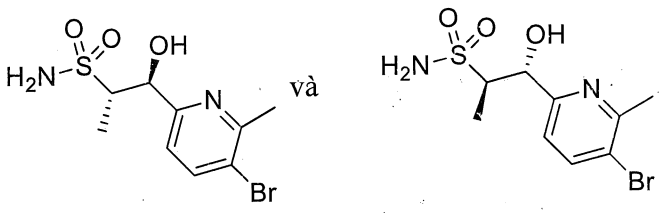
Hợp chất (1R,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 642.1. n-butyllithi (1,6M trong hexan, 6,36ml, 10,18mmol) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (3,39g,

9,70mmol) trong THF (24ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong thời gian 30 phút, và dung dịch chứa 3-bromo-2-metyl-pyriđin-6-carbalđehyt (2,0g, 9,70mmol) trong THF (8ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (50ml) và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (80ml x 3). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô, và cặn được tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel 120g bằng cách sử dụng građien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 642.1 (2,87g). LCMS (dương) m/z: 550,0 $(M+H)^+$.



642.2

Hợp chất (1R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 642.2. TFA (14,98ml, 202mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ 642.1 (2,77g, 5,04mmol) và anisol, 99% (5,48ml, 50,4mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và cặn được tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel GraceResolv 220g bằng cách sử dụng građien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 642.2 (853mg). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 (br s, 2H), 5,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,04 (br s, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,22 (d, J =7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 310,0 $(M+H)^+$

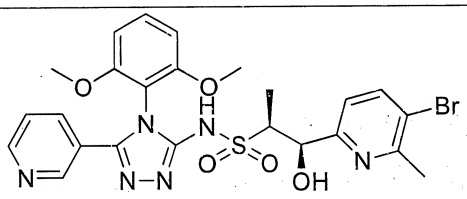
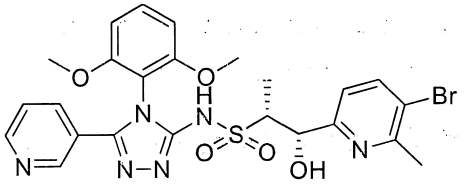


642.3

Hợp chất (1R,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 642.3. Việc tiếp tục rửa giải bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 642.2 phân phối hợp chất theo Ví dụ 642.3 (497mg). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,51 (br s, 3H), 4,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (dương) m/z: 310,0 $(M+H)^+$.

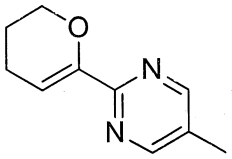
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 22

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
642.0	2-isothioxyanato-1,3-đimet-oxybenzen (Ví dụ 1.0), (1-R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfon-amit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 642.2), nicotinic hyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp)	 và  (1R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,6 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,69 (t, J

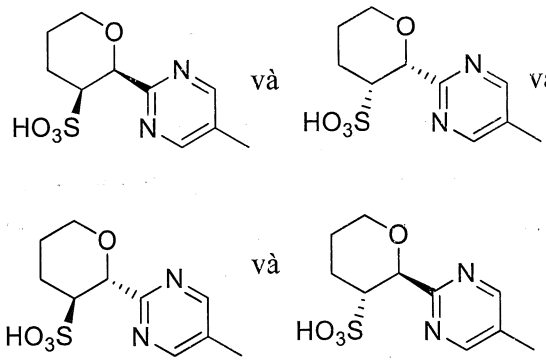
		= 8,4, 8,4 Hz, 2H), 5,69 (br s, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).. LCMS-ESI (dương) m/z: 590,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 643.0: Điều chế (1R,2S)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metylpyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



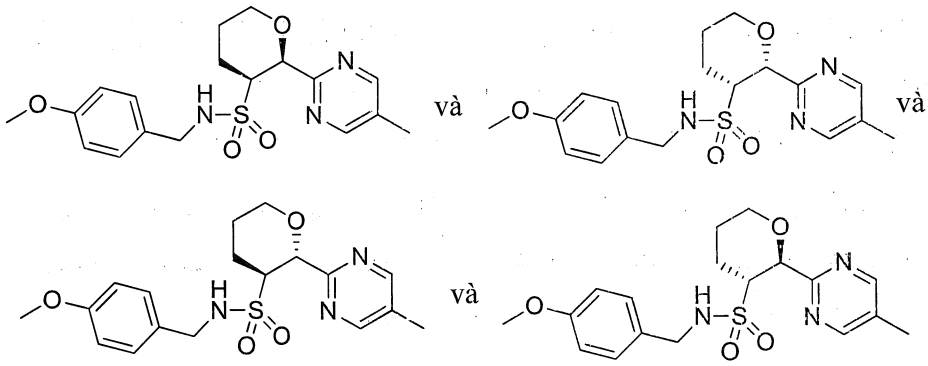
643.1

2-(3,4-đihyđro-2H-pyran-6-yl)-5-metylpyrimiđin, Ví dụ 643.1. Hỗn hợp gồm pinacol este của axit 2-clo-5-metylpyrimiđin (1,2g, 9,33mmol), 3,4-đihyđro-2H-pyran-6-boronic (2,94ml, 14,0mmol), trixyclohexylphosphin (0,524g, 1,87mmol) và tris-(đibenzyliđenaxeton) đipalađi (0) (0,855g, 0,93mmol) trong bình được loại khí và nạp đầy lại bằng argon. 1,4-đioxan (16ml) và kali phosphat triaxit (6,45g, 28,0mmol) trong nước (2,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp này. Dòng argon được sục qua hỗn hợp thu được trong thời gian 5 phút nữa, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới bóng khí argon trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong chân không, và cặn được tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel RediSep 80g bằng cách sử dụng gradien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 643.1 (1,62g). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 2H), 6,26 (t, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 2,20-2,26 (m không nhìn thấy, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,9 (dd, J = 5,6, 4,8 Hz, 2H). LCMS (dương) m/z: 177,1 $(M+H)^+$.



643.2

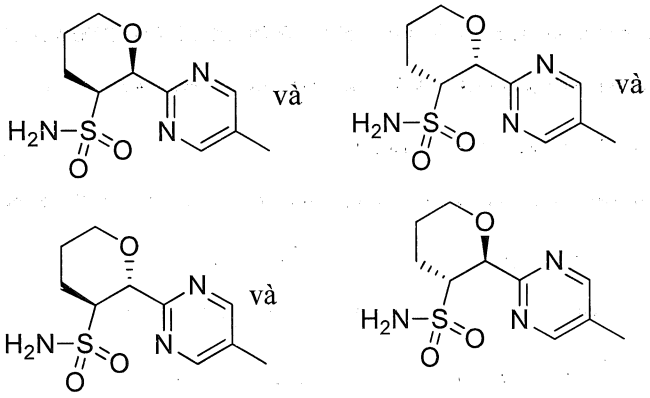
Axit (2R,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonic và axit (2R,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonic và (2S,3R)-2- axit (5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonic và axit (2S,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonic, Ví dụ 643.2. Dung dịch chứa natri bisulfit (7,55g, 27,6mmol) trong 5ml nước ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 643.1 (1,62g, 9,19mmol) trong THF (15ml). Tiếp đó, hỗn hợp thu được được để khuấy dưới bóng khí argon ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Nước (30ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = ~ 2. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Dung dịch nước được làm đông khô nhanh để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được nghiền cùng với EtOH. Huyền phù thu được lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite® và rửa bằng EtOH một vài lần. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 643.2 (2,48g). LCMS (dương) m/z: 259,0 $(M=H)^+$.



643.3

(2R,3R)-N-(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-

pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-N-(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit Ví dụ 643.3). Oxalyl clorua (1,433ml, 16,14mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù được khuấy chứa hợp chất theo Ví dụ 643.2 (1,39g, 5,38mmol) trong DCM (27ml), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt DMF (5 giọt) vào. Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được cô, và cặn được cho đồng sôi với toluen và làm khô trong chân không qua đêm. DCM (26ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Tiếp theo, 4-metoxybenzylamin (2,095ml, 16,14mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, tiếp theo là TEA (3,74ml, 26,9mmol). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được cô và được nạp một cách trực tiếp nạp vào khay silic đioxit và tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel RediSep 40g bằng cách sử dụng građien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 643.3. LCMS (dương) m/z: 378,0 $(M+H)^+$.



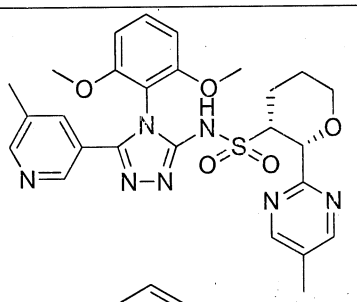
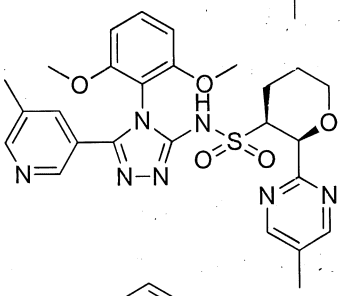
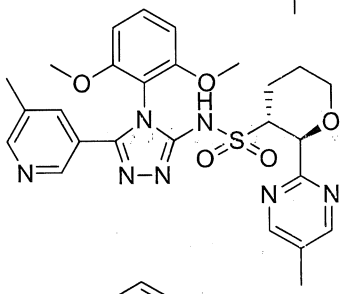
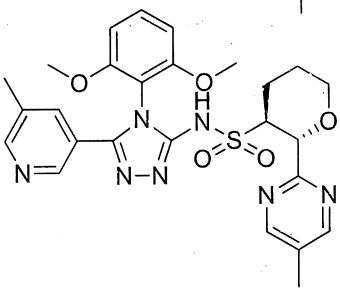
643.4

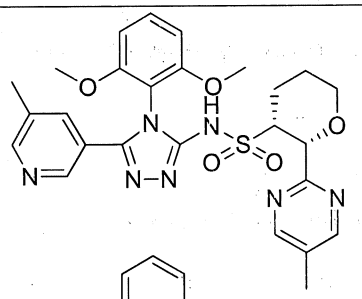
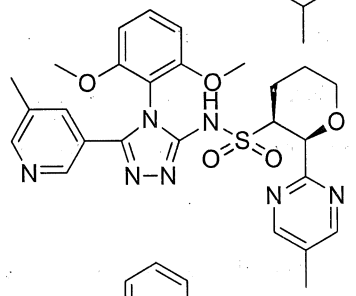
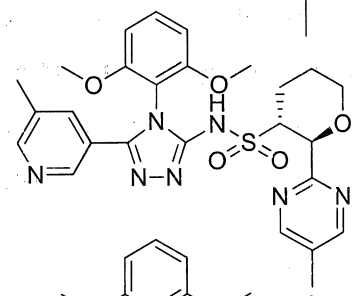
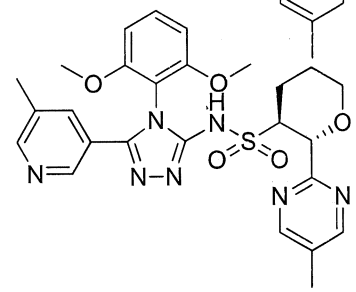
(2R,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2 R,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, Ví dụ 643.4). Anisol (0,650ml, 5,95mmol) và TFA (1,83ml, 23,8mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 643.3 (0,449g, 1,19mmol) trong DCM (6ml). Hỗn hợp thu được được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được cô và cặn được nạp một cách trực tiếp vào silic đioxit và tinh chế theo ISCO CombiFlash

trên cột silicagel vàng RediSep 24g bằng cách sử dụng MeOH gradien trong DCM 0% đến 5% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 643.4 (244mg). LCMS (dương) m/z: 258,0 $(M+H)^+$.

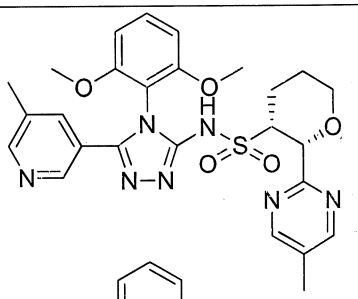
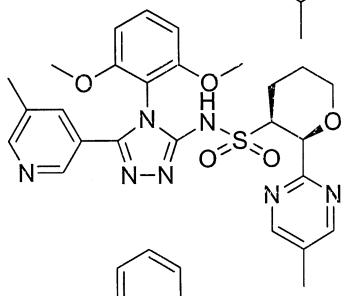
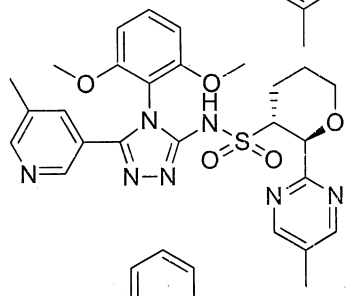
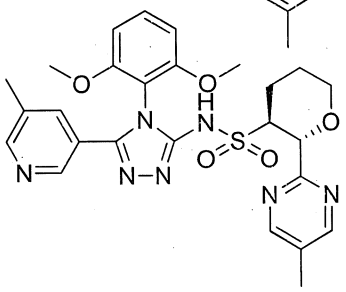
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

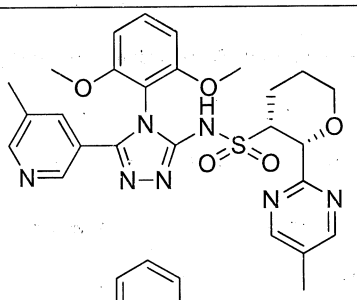
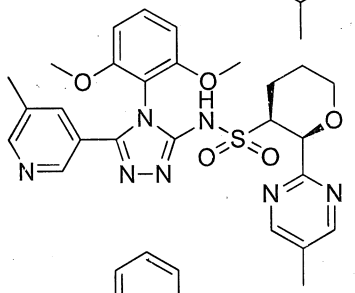
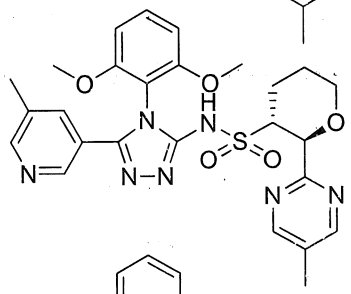
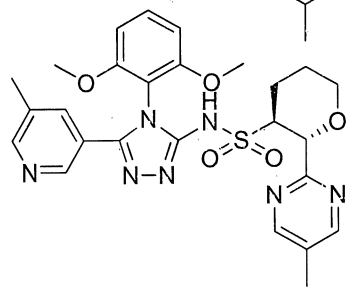
Bảng 23

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
643.5	(2R,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hợp chất và (2R,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit (Ví dụ 643.4), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0), trans-n,n'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), xezi cacbonat (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung	 và  và  và  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

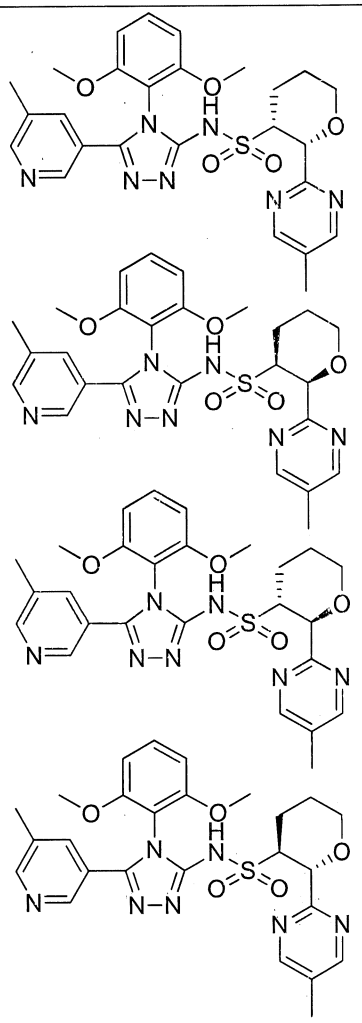
	cấp), iođua đồng(I) (do Strem Chemicals, Inc. cung cấp)	(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.
643.0	Hợp chất theo Ví dụ 643.5 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD (10µm, 21mm x 25cm, 50/50/50 p=144). Tác nhân cải biến hữu cơ: 35% Isopropanol với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=144bar (14,4MPa). Toàn bộ mẫu (89mg) được hòa tan trong 5ml MeOH/DCM 1/1, phun 1,2ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ nhất rửa	 hoặc  hoặc  hoặc  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

	giải ra trong các điều kiện này.	(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 5,0 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,37-1,40 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

644.0	Hợp chất theo Ví dụ 643.5 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD (10µm, 21mm x 25cm, 50/50/50 p=144). Tác nhân cải biến hữu cơ: 35% Isopropanol với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=144bar (14,4MPa). Toàn bộ mẫu (89mg) được hòa tan trong 5ml MeOH/DCM 1/1, phun 1,2ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-

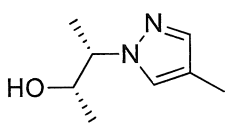
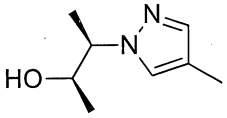
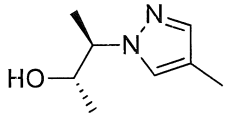
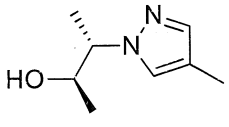
		metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 2H), 8,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 5,0 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72-3,75 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,37-1,40 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.
645.0	Hợp chất theo Ví dụ 643.5 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD (10µm, 21mm x 25cm, 50/50/50 p=144). Tác nhân cải biến hữu cơ: 35% Isopropanol với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40 °C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=144bar (14,4MPa), Toàn bộ mẫu (89mg) được hòa tan trong 5ml MeOH/DCM 1/1, phun 1,2ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải	 hoặc  hoặc  hoặc  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-

	ra trong các điều kiện này.	(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H không nhìn thấy), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

646.0	Hợp chất theo Ví dụ 643.5 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD (10µm, 21mm x 25cm, 50/50/50 p=144), Tác nhân cải biến hữu cơ: 35% Isopropanol với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40 °C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=144bar (14,4MPa), toàn bộ mẫu (89mg) được hòa tan trong 5ml MeOH/DCM 1/1, phun 1,2ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc hoặc hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-me-

		tylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,5 (br s, 1H), 8,63 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 8,47 (br s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 2H), 4,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H không nhìn thấy), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51-3,56 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 2H). LCMS-ESI (dương) m/z: 552,2 $(M+H)^+$.

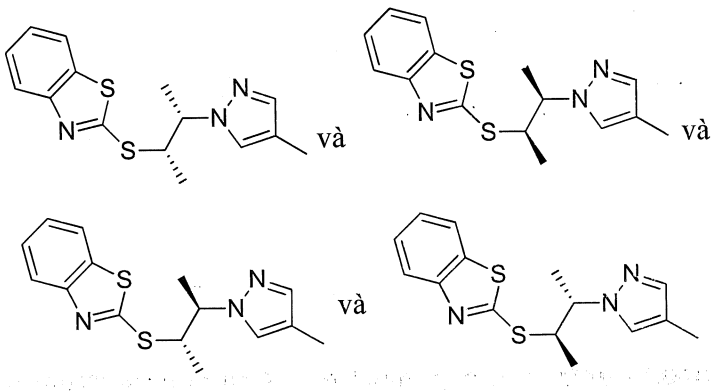
Ví dụ 647.0. Điều chế (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit.


và

và

và


647.1

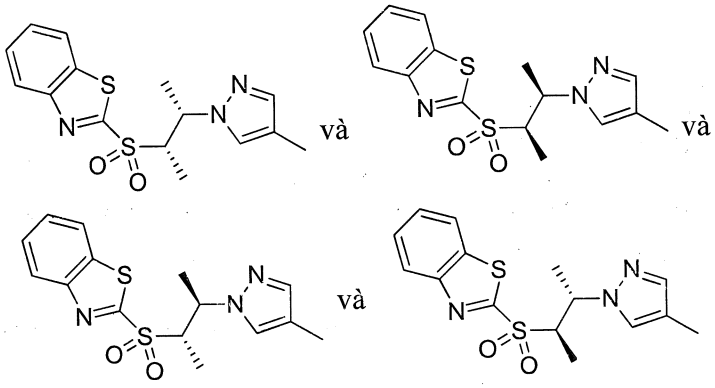
(2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-ol và (2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-ol và (2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-ol và (2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-ol, Ví dụ 647.1. Xezi cacbonat (1,49g, 4,57mmol) được bổ sung thành nhiều phần vào hỗn hợp đã được khuấy gồm 4-metylpyrazol (0,250ml,

3,04mmol) và 2,3-đimetyloxiran (0,44g, 6,1mmol) trong DMF (3,0ml) trong bình Chem Glass có kích thước 15x45mm với nắp chịu áp lực màu đỏ. Hỗn hợp này được đậy nắp và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được nạp một cách trực tiếp vào khay silic đioxit và tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel RediSep 24g bằng cách sử dụng građien MeOH 0% đến 10% trong DCM làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 647.1 (470mg). LCMS (dương) m/z: 155,2 $(M+H)^+$.



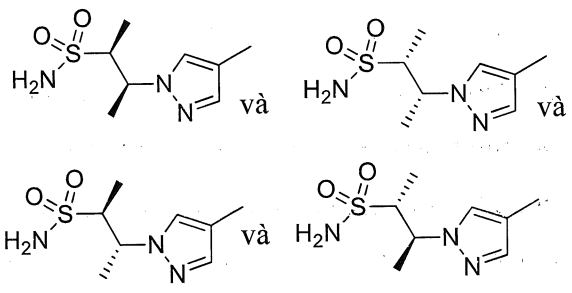
647.2

2-(((2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol và 2-(((2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol và 2-(((2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol và 2-(((2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)thio)benzo[d]thiazol, Ví dụ 647.2. Đietyl azođicarboxylat (40% trong toluen, 1,39ml, 3,05mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa triphenylphosphin (1,2g, 4,57mmol) trong toluen (15ml) trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ đó trong thời gian 10 phút và hợp chất theo Ví dụ 647.1 (0,470g, 3,05mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thêm 10 phút và 2-mercaptobenzothiazol (0,538ml, 4,57mmol) trong toluen (5,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và cặn được nạp một cách trực tiếp vào khay silic đioxit, được tinh chế theo Isco CombiFlash trên cột silicagel 40g bằng cách sử dụng građien EtOAc trong heptan 0% đến 100% làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 647.2 (1,06g). LCMS (dương) m/z: 304,0 $(M+H)^+$.



647.3

2-(((2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol và 2-(((2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol và 2-((2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol và 2-(((2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-yl)sulfonyl)benzo[d]thiazol, Ví dụ 647.3. vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 647.2 (1,06g, 2,1mmol) trong DCM (11ml) được bổ sung mCPBA (0,939g, 4,19mmol) từ từ ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được theo dõi theo phương pháp LCMS. Sau khi hoàn thành, natri thiosulfat (3,31g, 21,0mmol) được bổ sung vào từ từ thành nhiều phần để tôi hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút nữa. Sản phẩm tạo ra được nạp thẳng lên khay silic đioxit và tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel RediSep 40g bằng cách sử dụng gradien EtOAC 0% đến 100% trong hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 647.3 (638mg). LCMS (dương) m/z: 336,2 $(M+H)^+$.



647.4

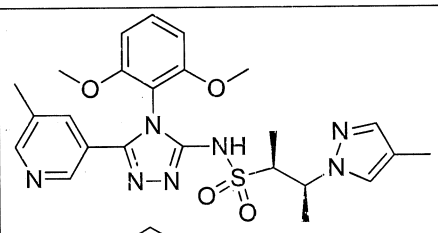
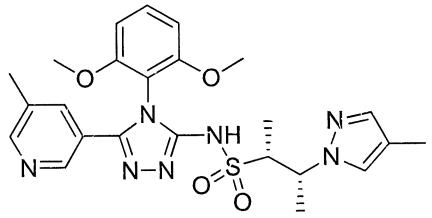
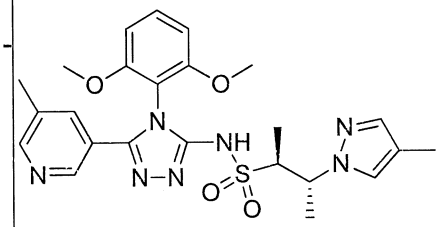
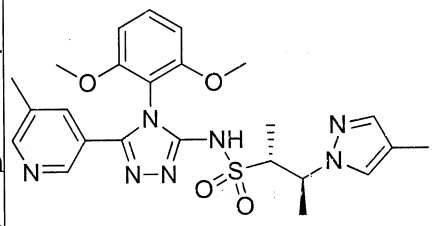
(2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 647.4. Kali

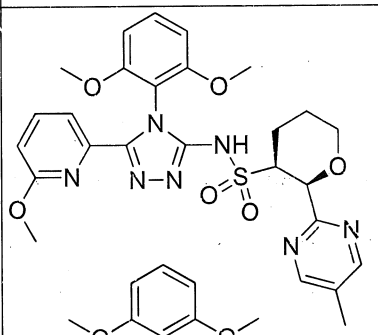
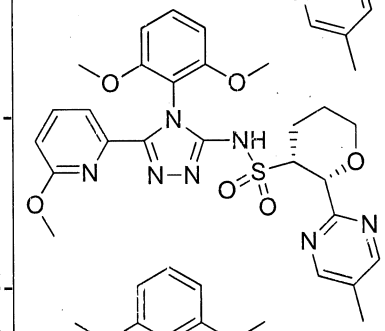
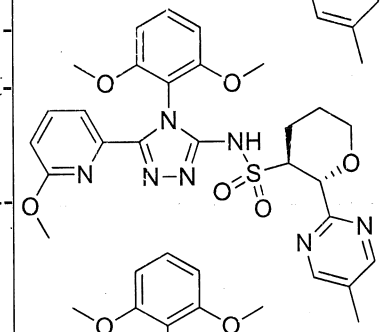
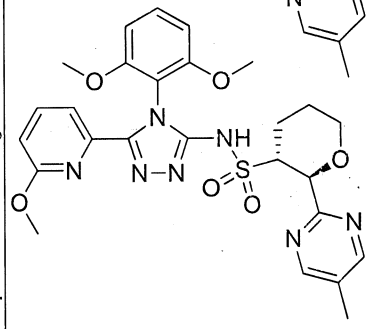
cacbonat (0,230ml, 3,80mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đã được khuấy chứa hợp chất 647.4 (0,638g, 1,90mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp này được cô, và cặn được làm khô trong chân không. Nước (9,51ml, 1,90mmol) được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được khuấy và xử lý lần lượt bằng axit amiđo-peroxymonosulfuric (0,452g, 3,99mmol) và kali axetat (0,21g, 2,09mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, và sau đó 20ml dung dịch nước NaCl bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng 30% iPrOH/clorofom (30ml x 2) và DCM (30ml x 2). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo ISCO CombiFlash trên cột silicagel RediSep 24g bằng cách sử dụng gradien MeOH 0% đến 10% trong DCM làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 647.4, (334mg). LCMS (dương) m/z: 218,1 (M+H).

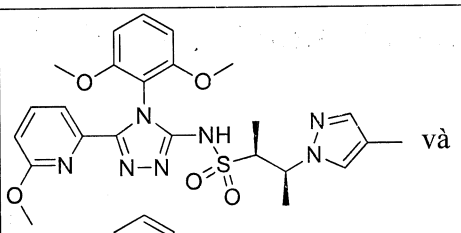
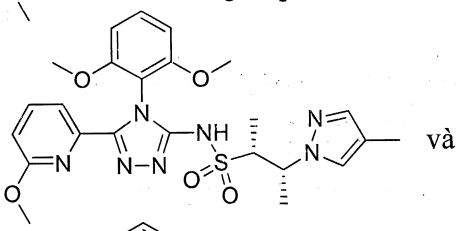
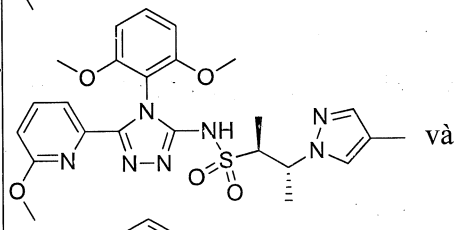
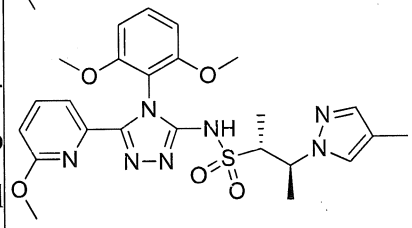
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

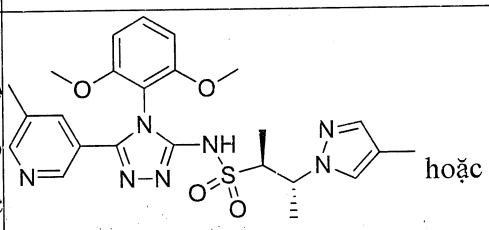
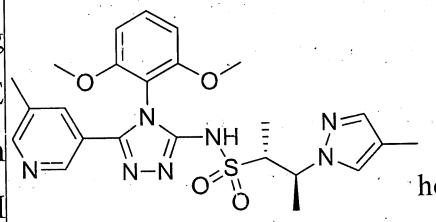
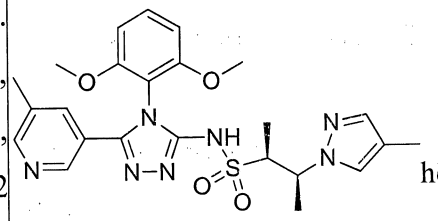
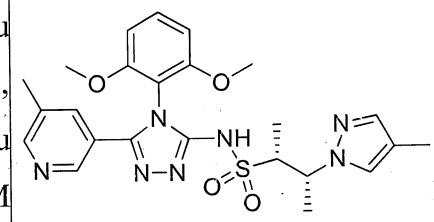
Bảng 24

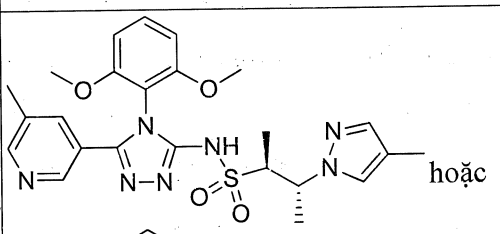
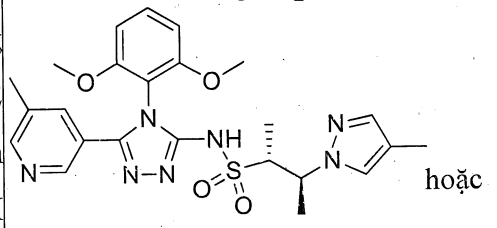
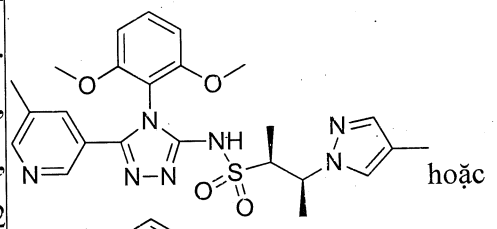
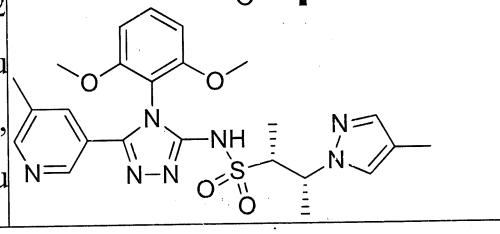
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

647.0	(2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 647.4). 3-(5-bromo-4-(2,6-đi-metoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metylpyriđin (Ví dụ 2.0), trans-n,n'-đimetyl-1,2-xyclohexanđ-iamin (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), xezi cacbonat (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), iođua đồng(I) (do Strem Chemicals, Inc. cung cấp)	 và  và  và  (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2

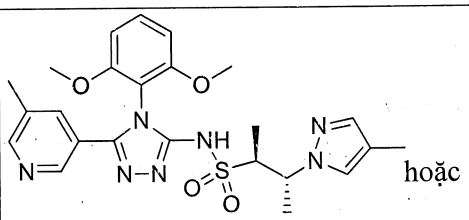
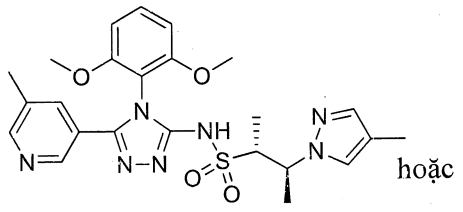
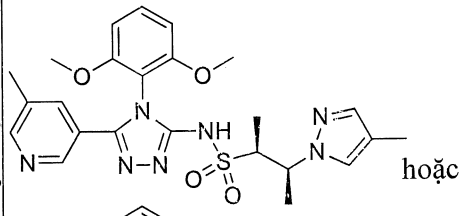
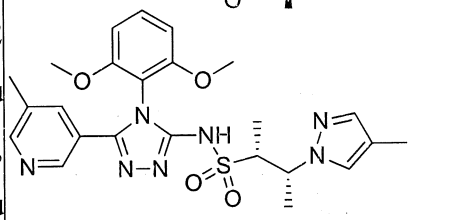
		$(M+H)^+$.
648.0	(2R,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hợp chất và (2R,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit (Ví dụ 643.4), 2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyriđin (Ví dụ 2.2), (2R,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hợp chất và (2R,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3S)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit (Ví dụ 643.4), trans-n,n'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (do Sigma-	 và  và  và  (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-

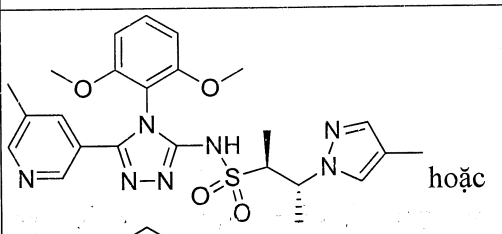
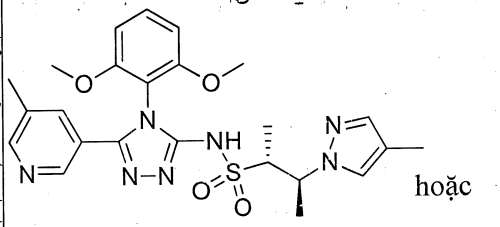
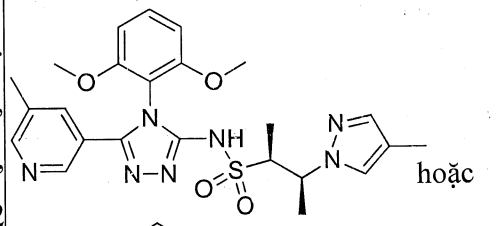
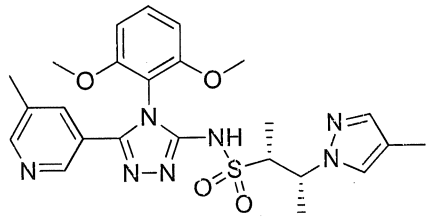
	Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), xezi cacbonat (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), iođua đồng(I) (do Strem Chemicals, Inc. cung cấp)	yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 568,2 $(M+H)^+$.
649.0	hợp chất 2R,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit với (2R,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 647.4). 2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyriđin (Ví dụ 2.2). Trans-n,n'-đimetyl-1,2-xyclohexanđiamin (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), xezi cacbonat (do Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc. cung cấp), iođua đồng(I) (do Strem Chemicals, Inc. cung cấp)	 và  và  và  (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-

		2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
650.0	Hợp chất theo Ví dụ 647.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Bước tinh chế thứ 1 theo phương pháp SFC điều chế: IE (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 50% EtOH với 20mM NH_3. F=50ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bước tinh chế thứ 2 theo phương pháp SFC điều chế: AD-H (21x250mm, 5um), Tác nhân cải biến hữu cơ: 25% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-

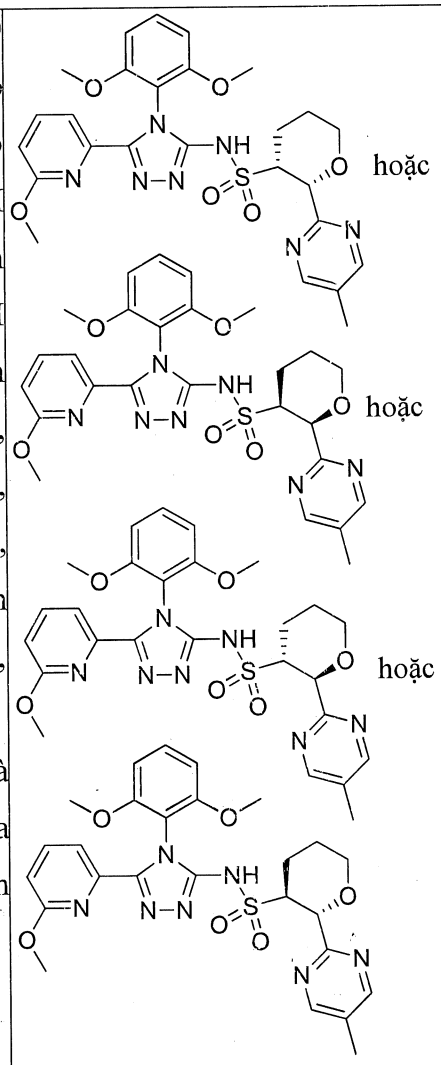
		2-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,4 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69 (d, *J*= 6,8Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.
651.0	Hợp chất theo Ví dụ 647.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Bước tinh chế thứ 1 theo phương pháp SFC điều chế: IE (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 50% EtOH với 20mM NH_3. F=50ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bước tinh chế thứ 2 theo phương pháp SFC điều chế: AD-H (21x250mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu	 hoặc  hoặc  hoặc 

	cơ: 25% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	hợp chất (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit với metan (theo tỷ lệ 1:1) hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,4 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,69 (d, J= 6,8Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

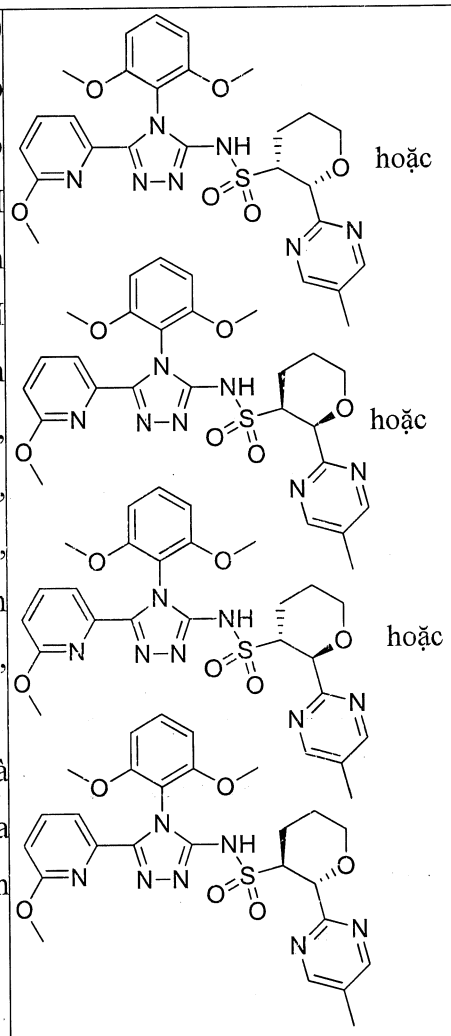
652.0	Hợp chất theo Ví dụ 647.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Bước tinh chế thứ 1 theo phương pháp SFC điều chế: IE (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 50% EtOH với 20mM NH_3. F=50ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bước tinh chế thứ 2 theo phương pháp SFC điều chế: AD-H (21x250mm, 5um), Tác nhân cải biến hữu cơ: 25% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  hợp chất (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit với metan (theo tỷ lệ 1:1) hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s,

		1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.
653.0	Hợp chất theo Ví dụ 647.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Bước tinh chế thứ 1 theo phương pháp SFC điều chế: IE (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 50% EtOH với 20mM NH_3. F=50ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bước tinh chế thứ 2 theo phương pháp SFC điều chế: AD-H (21x250mm, 5um), Tác nhân cải biến hữu cơ: 25% EtOH với 20mM NH_3. F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  hợp chất (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-

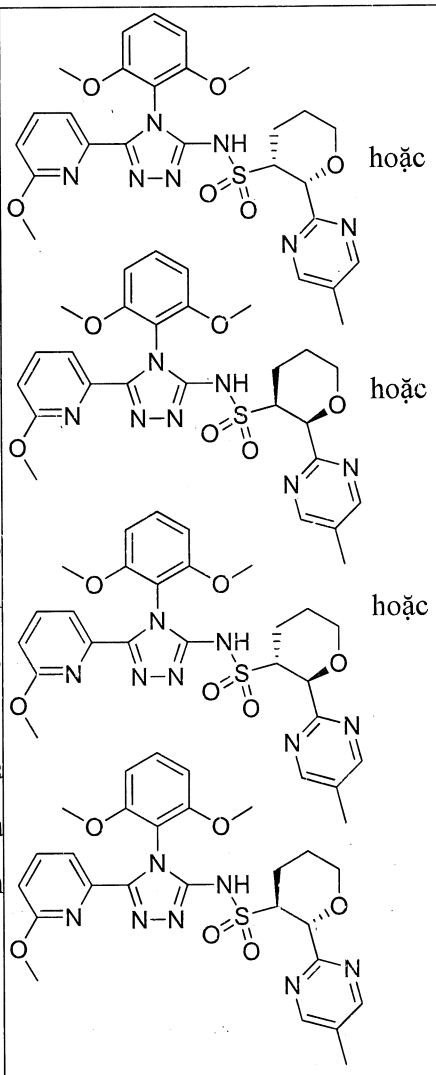
		yl)butan-2-sulfonamit với metan (theo tỷ lệ 1:1) hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

654.0	Hợp chất theo Ví dụ 648.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD-H (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. 70% cacbon đioxit, F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=186bar (18,6Mpa), Tất cả các mẫu được hòa tan trong 15ml MeOH/DCM 1/1, phun 0,7ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc hoặc hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit

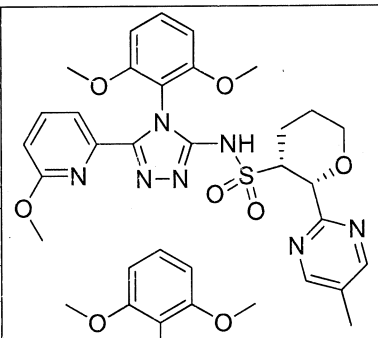
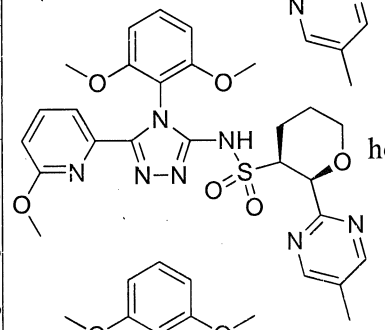
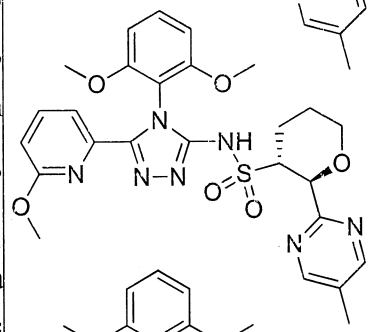
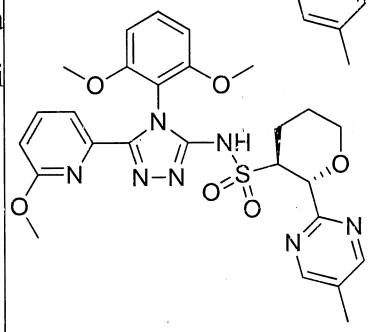
		hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 13,1 (br s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 5,00(d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H không nhìn thấy), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,32-1,38 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

655.0	Hợp chất theo Ví dụ 648.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD-H (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. 70% cacbon đioxit, F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=186bar (18,6Mpa), toàn bộ mẫu được hòa tan trong 15ml MeOH/DCM 1/1, phun 0,7ml. Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc hoặc hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-

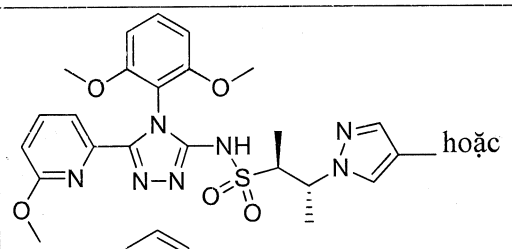
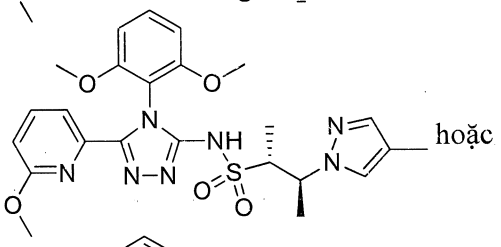
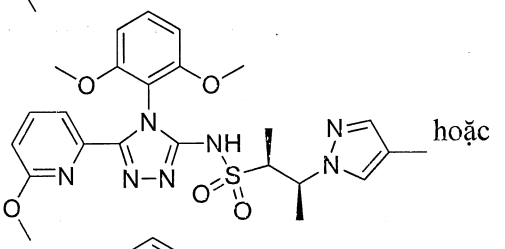
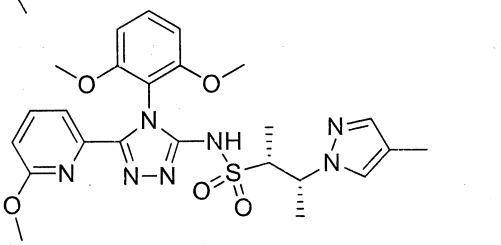
		đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 6,57-6,61 (m, 2H), 5,00(d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,31-1,37 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

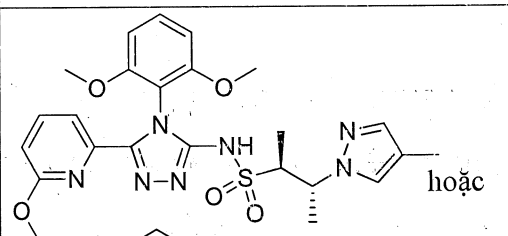
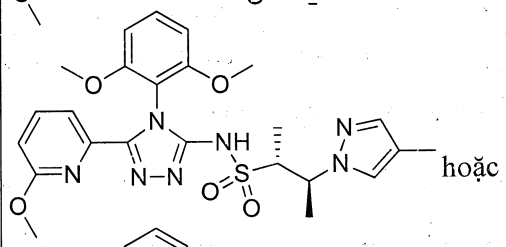
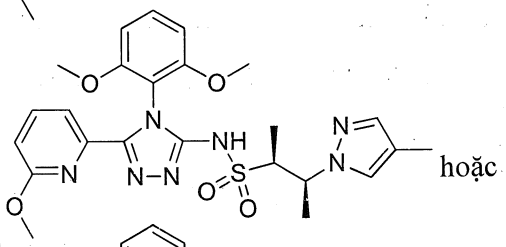
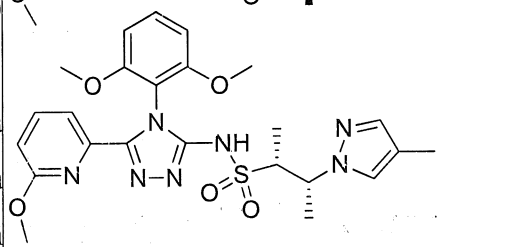
656.0	Hợp chất theo Ví dụ 648.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD-H (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. 70% cacbon đioxit, F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=186bar (18,6Mpa), Tất cả các mẫu được hòa tan trong 15ml MeOH/DCM 1/1, phun 0,7ml Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc hoặc hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-

		(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,42 (br s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

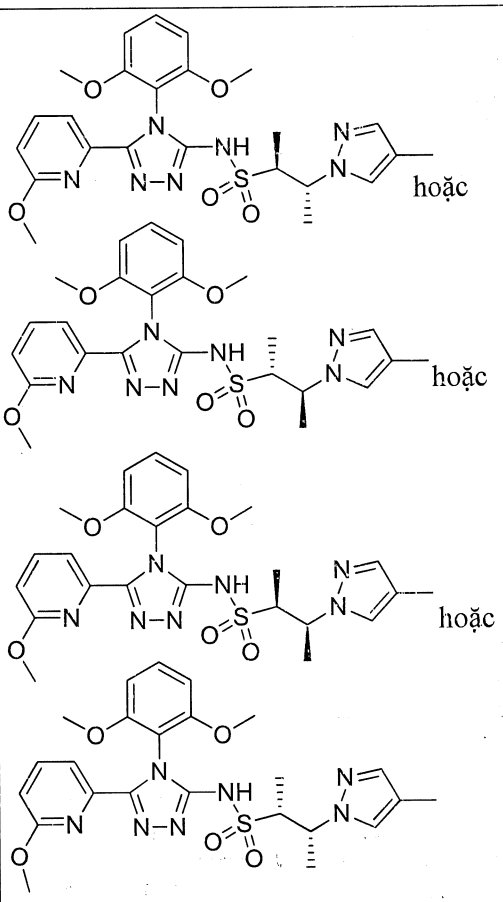
657.0	Hợp chất theo Ví dụ 648.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: AD-H (21x150mm, 5µm), Tác nhân cải biến hữu cơ: 30% EtOH với 20mM NH_3. 70% cacbon đioxit, F=70ml/phút, T=40°C, BPR=100bar (10Mpa), 220nm. P=186bar (18,6Mpa), Tất cả các mẫu được hòa tan trong 15ml MeOH/DCM 1/1, phun 0,7ml Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit

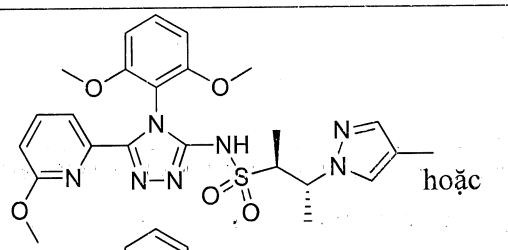
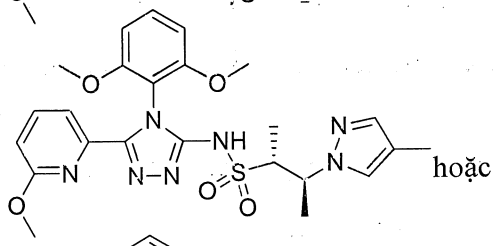
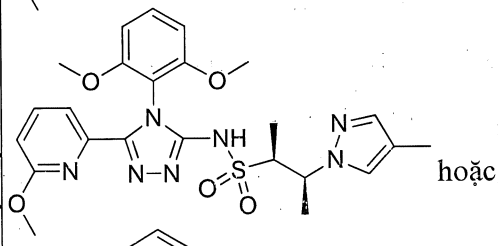
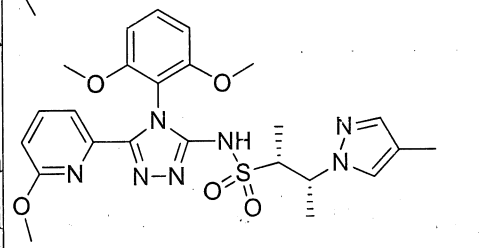
		hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)tetrahyđro-2H-py-ran-3-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,43 (br s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H). LCMS-ESI (dương) m/z: 568,1 $(M+H)^+$.

658.0	Hợp chất theo Ví dụ 649.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 73:27, A: CO_2 lỏng B: EtOH (20mM NH_3) Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 172bar (17,2Mpa) đến 179bar (17,9MPa) Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit

		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,63 (m, 1H không nhìn thấy), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd không nhìn thấy, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
659.0	Hợp chất theo Ví dụ 649.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 73:27 A: CO_2 lỏng B: EtOH (20mM NH_3) Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C 220nm áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 172bar (17,2MPa) đến 179bar (17,9MPa) Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-

		metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

660.0	Hợp chất theo Ví dụ 649.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 73:27, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3) Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 172bar (17,2MPa) đến 179bar (17,9MPa) Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ ba rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc hoặc hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit

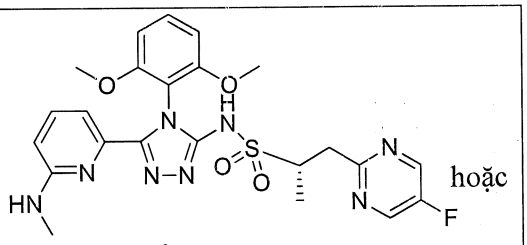
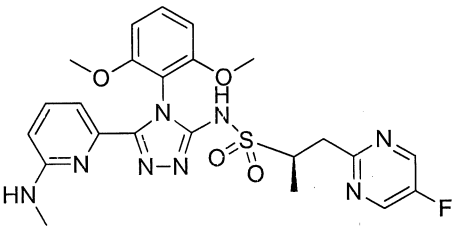
		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,69 (dd, *J* = 3,9, 3,9 Hz, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,49-3,55(m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, *J*=7,0Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
661.0	Hợp chất theo Ví dụ 649.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 73:27, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3) Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C, 220nm, áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 172bar (17,2MPa) đến 179bar (17,9MPa) Bốn pic được gom; đây là chất đồng phân thứ tư rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  hoặc  hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-

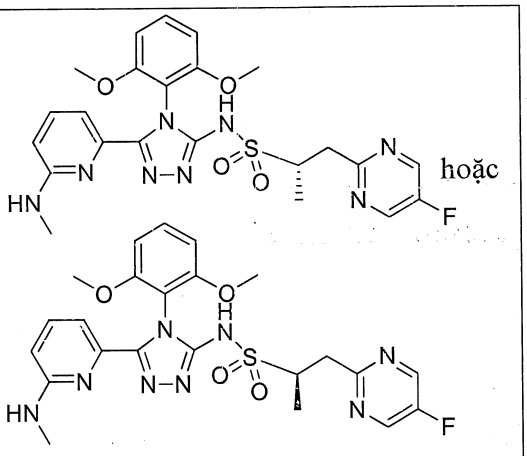
		3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,59-7,64 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,57-6,60 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

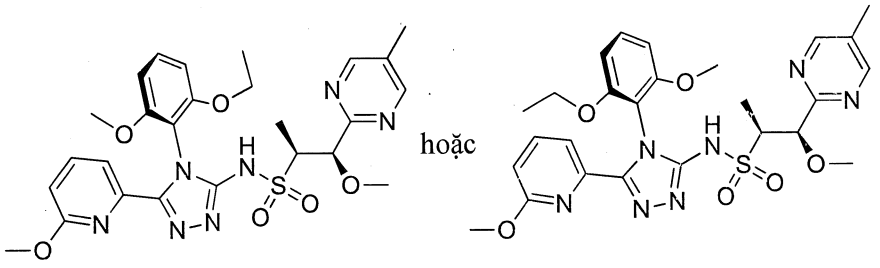
Bảng 25

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

662.0	6-(metylamino)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.25), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0) Các sản phẩm triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 60:40 A: CO2 lỏng; B: EtOH (20mM NH3); Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C; 66,1 220nm 4,9mg/lần phun; bar áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 193bar (19,3MPa) đến 200bar (20MPa). Hai pic được gom; đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(-metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hợp chất hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* =8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 14,7, 9,8 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

663.0	6-(metylamino)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.25), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), (S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 9.0) Các sản phẩm triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn theo phương pháp dưới đây: Cột: Chiracel OX-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 60:40 A: CO2 lỏng; B: EtOH (20mM NH3); Lưu tốc: 70ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C; 220nm 4,9mg/lần phun; bar áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 193bar (19,3MPa) đến 200bar (20MPa). Hai pic được gom; đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hợp chất hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)pyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,0 (br s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz), 6,59 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 14,7, 9,8 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 664.0. Điều chế (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1*R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

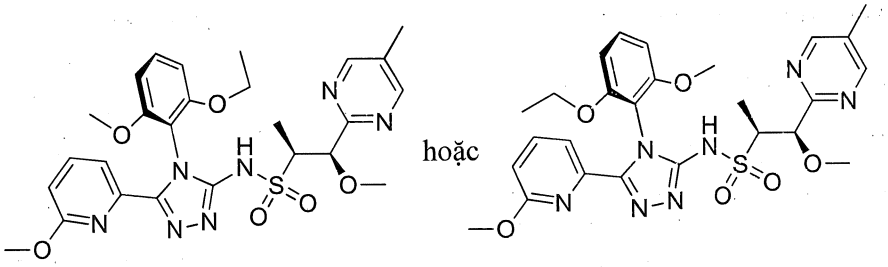


664.0

(1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1*R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 664. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn Ví dụ 43.0 (45mg, tỷ lệ giữa các chất đồng phân lập thể quay *P* và *M* là 1:1) được thực hiện để tách hai sản phẩm đồng phân lập thể quay. Phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H (150 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 85:15, A: CO_2 lỏng, B: EtOH, Lưu tốc: 70ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 213bar (21,3MPa) và tạo ra hai pic có mức dư chất đồng phân đối ảnh >99,5%: Pic rửa giải ra đầu tiên (10mg) là hợp chất theo Ví dụ 664.0, (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1*R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8,59 (s, 2H), 7,71 (dd, *J*=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,64-6,80 (m, 3H), 4,82 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 3,98 (dq, *J*=9,7, 6,9 Hz, 1H), 3,84 (dq, *J*=9,7, 7,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20-1,30 (m, 3H), 1,07-1,13 (m, 1H), 1,02 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 665.0. Điều chế (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulf-

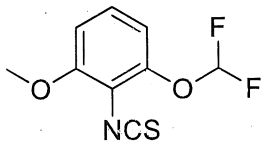
onamit hoặc (1*R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



665.0

Pic thứ hai rửa giải ra (10mg) là hợp chất theo Ví dụ 665.0, (1*R*,2S,*M*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 8,61 (s, 2H), 7,69-7,80 (m, 1H), 7,60 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,66-6,83 (m, 3H), 4,86 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 3,97-4,08 (m, 1H), 3,88 (dq, *J*=9,7, 7,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (dq, *J*=7,0, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,24-1,29 (m, 3H), 1,07-1,11 (m, 4H). LCMS-ESI (dương) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 666.0. Điều chế (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1*R*,2*S*,M)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



666.1

1-(điflometoxy)-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen. Ví dụ 666.1.

Bước 1: 3-metoxy-2-nitrophenol. DMSO (5ml) và kali t-butoxit (6,19ml, 6,19mmol, 1,0M trong THF) được bổ sung vào bình chứa 1-flo-3-metoxy-2-nitrobenzen (1,00g, 5,84mmol, do Apollo Scientific cung cấp) và 2-(metylsulfonyl)etanol (0,77g,

6,19mmol, do Aldrich cung cấp) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Một phần bổ sung 2-(-metylsulfonyl)etanol (0,77g, 6,19mmol) và kali t-butoxit (6,19ml, 6,19mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian 3,5 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N (20ml) đến độ pH<1, và chiết bằng EtOAc (2×25ml). Các phân đoạn hữu cơ cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaOH 1N (2×50ml), và các lớp nước được kết hợp và axit hóa đến độ pH=1 bằng dung dịch HCl 5N, và chiết bằng EtOAc (2×25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), và cô để tạo ra sản phẩm ở dạng dầu màu vàng. Tinh chế theo phương pháp sắc ký tự động cực nhanh (40g SiO_2, 0% đến 100% EtOAc/hexan) tạo ra 3-metoxy-2-nitrophenol (0,88g, 5,20mmol, hiệu suất 89%) ở dạng dầu màu vàng cam sẫm. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*=8,5, 1,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J*=8,5, 1,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 170,2 $(M+H)^+$; m/z: 152,2 $(M-H_2O)^+$.

Bước 2: 1-(điflometoxy)-3-metoxy-2-nitrobenzen. DMF (5ml), xezi cacbonat (1194mg, 3,67mmol), và natri 2-clo-2,2-difloaxetat (559mg, 3,67mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 3-metoxy-2-nitrophenol (310mg, 1,833mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 100°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 4 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng EtOAc (3×25ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô ($MgSO_4$), và cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký tự động cực nhanh (80g SiO_2 0% đến 100% EtOAc/hexan) tạo ra 1-(điflometoxy)-3-metoxy-2-nitrobenzen (398mg, 1,82mmol, hiệu suất 99%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,01-6,87 (m, 2H), 6,55 (t, *J*=72,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

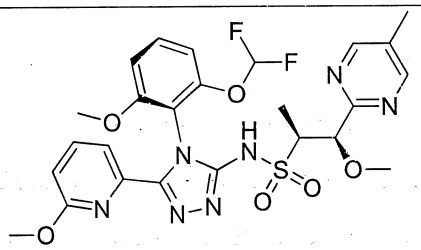
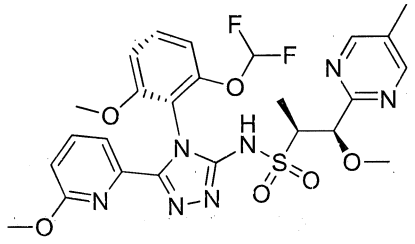
Bước 3: 2-(điflometoxy)-6-metoxyanilin. Bột sắt (507mg, 9,08mmol) và amoni clorua (97mg, 1,816mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa 1-(điflometoxy)-3-metoxy-2-nitrobenzen (398mg, 1,816mmol). EtOH (20ml) và H_2O (2ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 80°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 2 giờ. Huyền phù này được lọc và dịch lọc này được cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký tự động cực nhanh (12g SiO_2, 0% đến 40% EtOAc:EtOH/heptan theo tỷ lệ 3:1) tạo ra 2-(điflometoxy)-6-metoxyanilin (260mg, 1,38mmol, hiệu suất 76%) ở dạng dầu trong không màu. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ

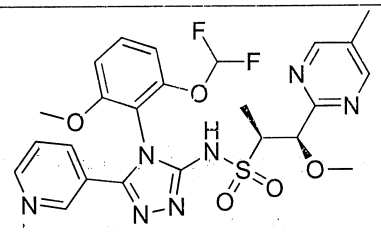
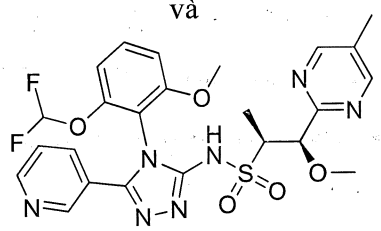
6,75-6,64 (m, 3H), 6,48 (t, *J*=74,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 190,1 $(M+H)^+$.

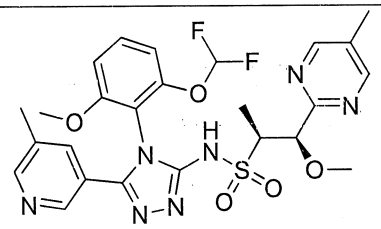
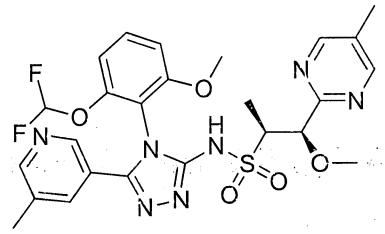
Bước 4: 1-(điflometoxy)-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen. 1,1'-thiocarbonylbis(pyriđin-2(1H)-on) (319mg, 1,38mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml với 2-(điflometoxy)-6-metoxyanilin (260mg, 1,375mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra chất rắn màu cam là hợp chất theo Ví dụ 666.1 mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

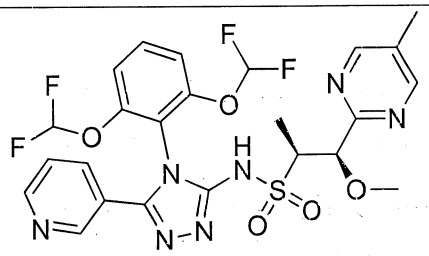
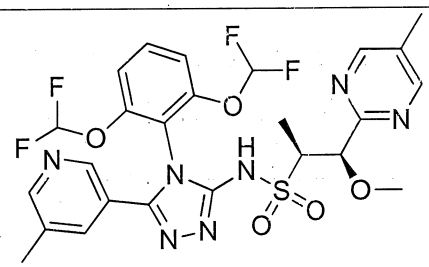
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 26

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
666.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Chất trung gian 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Chất trung gian 3.18), 1-(điflometoxy)-2-isoxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 666.1)	 và  (1*R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1*R*,2*S*,M)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

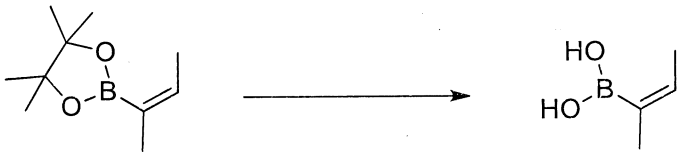
		^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) (theo tỷ lệ giữa các chất đồng phân lập thể quay *P* và *M* là 1:1) δ 8,72 (s, 4H), 7,56-7,73 (m, 4H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 6,79-6,98 (m, 4H), 6,68-6,77 (m, 2H), 6,24-6,85 (m, 2H), 4,98 (dd, *J*=6,7, 4,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 1,33 (dd, *J*=7,0, 3,8 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 592,1 $(M+H)^+$.
667.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Chất trung gian 14.0), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp), 1-(điflometoxy)-2-isoxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 666.1)	 và  (*1R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (*1R*,2-*S*,*M*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) (theo tỷ lệ giữa các chất đồng phân lập thể quay *P* và *M* là 1:1) ^{1}H NMR (CDCl3) δ 8,60-8,69 (m, 8H), 7,77-7,87 (m, 2H), 7,48 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J*=8,0, 5,0 Hz, 2H), 6,83-7,00 (m,

		4H), 6,33-6,89 (m, 2H), 4,95 (dd, *J*=7,7, 4,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,81 (m, 2H) 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 1,37 (dd, *J*=7,0, 5,0 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 562,1 $(M+H)^+$.
668.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Chất trung gian 14.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do JPM2 Pharmaceuticals cung cấp), 1-(điflometoxy)-2-isoxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 666.1)	 và  (*1R*,2*S*,*P*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (*1R*,2*S*,*M*)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) (theo tỷ lệ giữa các chất đồng phân lập thể quay *P* và *M* là 1:1) δ 8,67 (s, 4H), 8,55 (d, *J*=1,2 Hz, 2H), 8,43 (s, 2H), 7,95 (s, 2H), 7,51 (t, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,83-6,98 (m, 4H), 6,33-6,90 (m, 2H), 4,96 (dd, *J*=6,1, 4,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,36 (s, 6H), 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 576,0 $(M+H)^+$.

669.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Chất trung gian 14.0), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp), 1,3-bis(điflometoxy)-2-isoxyanatobenzen (Chất trung gian 1.5)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (dd, *J*=5,0, 1,6 Hz, 1H), 8,60-8,65 (m, 3H), 7,78 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,21 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 6,25-6,87 (m, 2H), 4,92 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 598,1 $(M+H)^+$.
670.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Chất trung gian 14.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do JPM2 Pharmaceuticals cung cấp), 1,3-bis(điflometoxy)-2-isoxyanatobenzen (Chất trung gian 1.5)	 (1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 6,22-6,97 (m, 2H), 4,91 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J*=7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

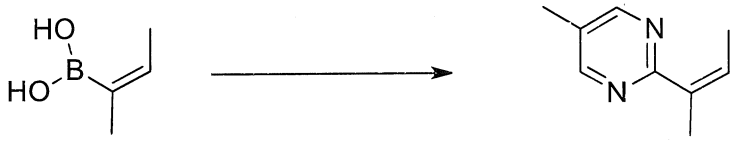
		LCMS-ESI (dương) m/z: 612,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 671.0. Điều chế (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



671.1

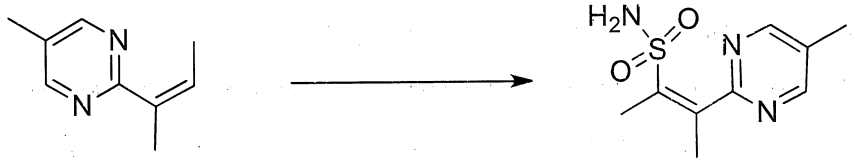
Axit (E)-but-2-en-2-ylboronic, Ví dụ 671.1. Natri periođat (5,87g, 0,027mol) và amoni axetat (2,11g, 0,0274mol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa pinacoleste của axit (E)-2-buten-2-boronic (5,0g, 0,0274mol) trong axeton (25,0ml) và nước (25,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô một phần trong chân không để loại bỏ axeton và pha loãng bằng MTBE (50,0ml). Hai pha tạo ra được tách và lớp nước được chiết bằng MTBE (2 x 25,0ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn axit (E)-but-2-en-2-ylboronic, Ví dụ 671.1 với hiệu suất 44%.



671.1 671.2

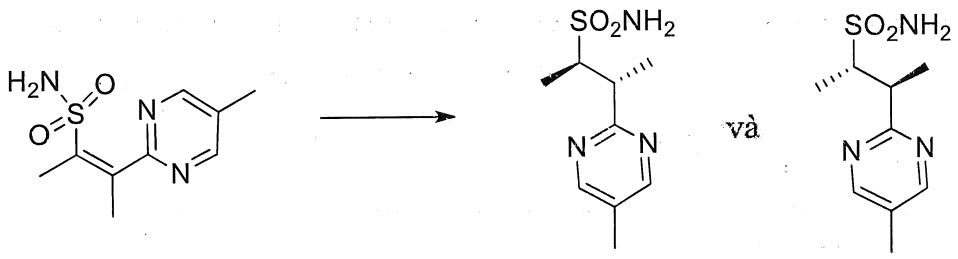
(Z)-2-(But-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin, Ví dụ 671.2. Bình đáy tròn được nạp IPA (600ml) và được sục argon trong thời gian nằm trong khoảng 1 giờ đến 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng 25°C đến 30°C. 2-clo-5-metylpyrimiđin (30,0g, 0,233mol) được nạp vào bình này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút đến 10 phút, tiếp theo là bổ sung kali phosphat triaxit (98,9g, 466mol), axit (E)-but-2-en-2-ylboronic theo Ví dụ 671.1 (34,9g, 0,349mol), 2-đixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (4,2g,

8,8mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,13g, 2,32mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút đến 15 phút trong khí quyển argon và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 75°C đến 80°C trong thời gian 12 giờ đến 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C. Sau đó, nước (300,0ml) và MTBE (180,0ml) được bổ sung từ từ vào. Lớp trong nước và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng MTBE (60,0ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60,0ml) hai lần. Lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ban đầu mà được pha loãng bằng heptan (150,0ml) và MTBE (75,0ml). Hỗn hợp nêu trên được chiết ba lần bằng dung dịch nước axit clohyđric. Các lớp nước kết hợp được rửa bằng heptan (30,0ml), kiềm hóa bằng dung dịch natri hyđroxit cho đến khi đạt được độ pH=10, và chiết bằng heptan (90,0ml). Lớp trong nước và lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng heptan (30,0ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60,0ml), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra (Z)-2-(but-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin theo Ví dụ 671.2 với hiệu suất 68%.



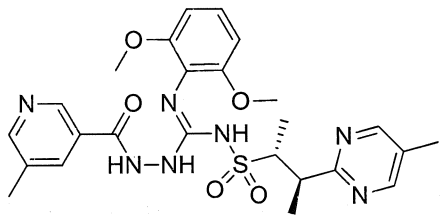
671.2 671.3

(Z)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit, Ví dụ 671.3. Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự bắt đầu từ (Z)-2-(but-2-en-2-yl)-5-metylpyrimiđin, Ví dụ 671.2, theo các quy trình được bộc lộ trong các Ví dụ 10.02 đến 10.05 với tổng hiệu suất 22%. LCMS-ESI (dương) m/z: 228,3 $(M+H)^+$.

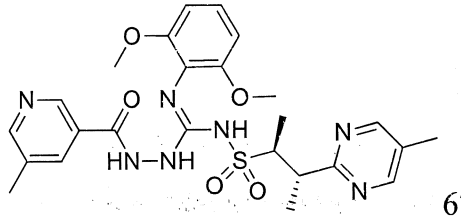


671.3 671.4

(2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 671.4. Bình lắc Parr được nạp MeOH (30,0ml) và (Z)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit, Ví dụ 671.3 (0,5g, 1,0 đương lượng). Dung dịch trong tạo ra được sục nitơ khí trước khi 10% paladi trên cacbon (0,05g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được hyđro hóa dưới áp suất hyđro 50psi trong thời gian 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua bộ trợ lọc nhãn hiệu Celite® đệm ngắn và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này (2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 671.4 ở dạng hỗn hợp triệt quang với hiệu suất 20%. LCMS-ESI (dương), m/z: 230,2 $(M+H)^+$.



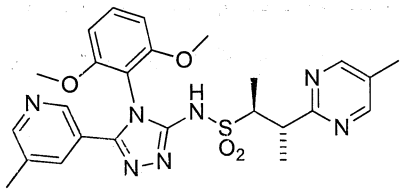
và



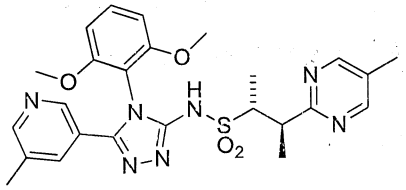
671.5

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 671.5. Hỗn hợp triệt quang gồm (2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 671.4 (88mg, 0,38mmol) được kết hợp với 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen, Chất trung gian 1.0 (76mg, 0,38mmol), xezi cacbonat (150mg, 0,46mmol) và NMP (6,0ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trong một khối làm nóng đã được đặt đến 45°C. Sau thời gian 17 giờ, một phần xezi cacbonat (100mg, 0,31mmol) được bổ sung thêm vào và khối làm nóng được đặt đến 60°C. Sau khi làm nóng trong thời gian 1 giờ và 45 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trước khi 5-metylnicotinohyđrazit (65,3mg, 0,422mmol), tiếp theo là EDCI (88mg, 0,461mmol) được bổ sung một lần vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ trước khi lượng bổ sung 5-metylnicotinohyđrazit (65mg, 0,42mmol) và EDCI (88mg, 0,46mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, nước (10ml) được bổ sung vào và độ pH của phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng axit phosphoric và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp

hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel RediSep-Sep đã đóng gói trước, rửa giải bằng gradien 5% đến 20% MeOH /EtOAc, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)-sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 671.5 (130mg, 0,24mmol, hiệu suất 63%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.



và

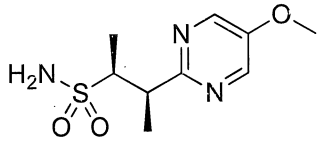


671.0

(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 671.0. IPA (0,5ml) và nước (0,5ml) được bổ sung vào (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metylnicotinoyl)-N-(((2R,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-2-(5-metyl-nicotinoyl)-N-(((2S,3S)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-yl)sulfonyl)hyđrazincarboxi-miđamit, Ví dụ 671.5 (0,055g, 0,102mmol). Dung dịch nước NaOH 1N (0,122ml, 0,122mmol) được bổ sung vào huyền phù đặc thu được để tạo ra dung dịch màu vàng mà được chuyển sang bình và bịt kín bằng nắp xoáy. Bình đã đậy nắp được đặt trên khối làm nóng đã đặt ở nhiệt độ 70°C. Sau thời gian 28 giờ, bình này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước axit xitric 2M (0,036ml, 0,072mmol) được bổ sung vào, và chất kết tủa màu trắng được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 671.0 (0,028g, 0,053mmol, hiệu suất 53%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,87 (br. s., 1 H), 8,54 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,20 Hz, 1 H), 6,61 (dd, *J*=8,61, 3,33 Hz, 2

H), 3,76 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,52 - 3,64 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,52 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H), 1,26 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 672.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat.



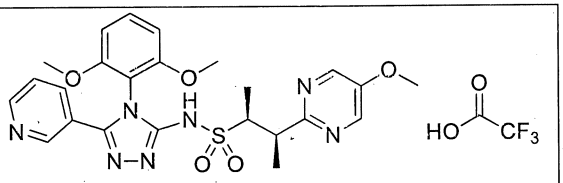
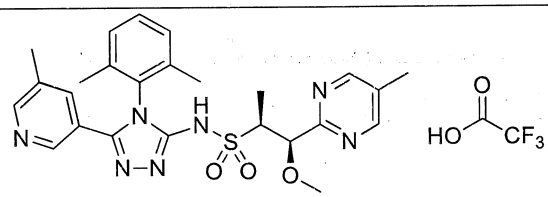
672.1

(2S,3R)-3-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 672.1. Bình đáy tròn được nạp (2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (575mg, 2,47mmol, Ví dụ 10.1), MeOH (7ml), và kali cacbonat (679mg, 4,91mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 48 giờ, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 50°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được nâng lên đến 65°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 48 giờ. Phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Các chất rắn được rửa bằng MeOH (2 x 5ml). Dịch lọc được cô trong chân không và hấp phụ vào nút silicagel và được sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước RediSep® (Vàng, 24g), rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc:EtOH (theo tỷ lệ 3:1) trong heptan. Các dung môi sắc ký bị lẫn nước. Lớp hữu cơ từ vài phân đoạn được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp gồm nguyên liệu ban đầu và hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, 0,23mmol, hiệu suất 9%) ở dạng rắn màu trắng đục. Các phân đoạn có lớp nước được kết hợp và lớp nước được làm no bằng NaCl và chiết bằng $CHCl_3$:IPA (theo tỷ lệ 9:1, 3 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục (114mg). Nguyên liệu này được chuyển tiếp nguyên dạng. LCMS-ESI (dương) m/z: 246,1 $(M+H)^+$.

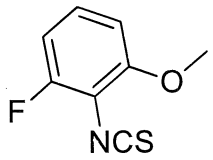
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 27

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

672.0	(2S,3R)-3-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 672.1), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,67-8,71 (m, 2H), 8,44 (s, 2H), 7,97 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 6,64 (dd, *J*=8,4, 5,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=2,9 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=2,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.
673.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2,6-đimetylphenyl isothioxyanat (do Oakwood Products, Inc. cung cấp), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetylphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32-7,43 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 5,05 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J*=6,7, 3,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,35-2,39 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 508,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 674.0. Điều chế (1R,2S,P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (1R,2S,M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat.

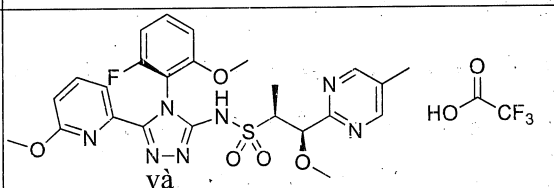
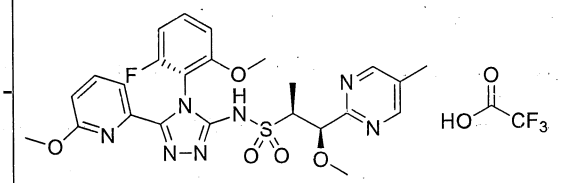


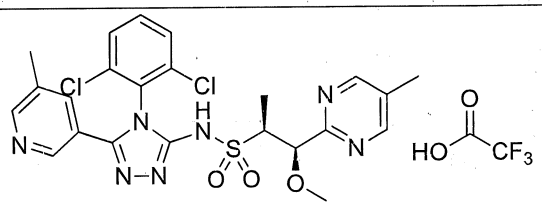
674.1

1-flo-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen, Ví dụ 674.1. 1,1'-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (434mg, 1,87mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flo-6-metoxy-phenylamin (240mg, 1,7mmol, do Indofine Chemical Co. cung cấp) và DCM (15ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đến 1/2 thể tích và hấp thụ vào nút silicagel và được sắc ký qua cột silicagel GraceResolv (12g), rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (340mg, 1,86mmol, hiệu suất 109%), ở dạng rắn màu trắng. Chất liệu thu được bằng cách đó được chuyển tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 7,36 (q, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

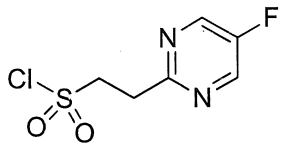
Bảng 28

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
674.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-2-isothioxyanato-3-metoxy-benzen (Ví dụ 674.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18)	 và  (1R,2S,P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-

		(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (1R,2S,M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (td, *J*=8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,84 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 5,02 (d, *J*=4,5 Hz, 0,5H), 4,99 (d, *J*=4,8 Hz, 0,5H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,73 (s, 1,5H), 3,72 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 3,19 (s, 1,5H), 3,18 (s, 1,5H), 2,38 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 1,39 (d, *J*=6,3 Hz, 1,5H), 1,36 (d, *J*=6,7 Hz, 1,5H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
675.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2,6-điclo-phenyl isothioxyanat (do Oakwood Products, Inc. cung cấp), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 2H), 8,58 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39-7,64 (m, 3H), 5,02 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J*=7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,32-3,38 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-

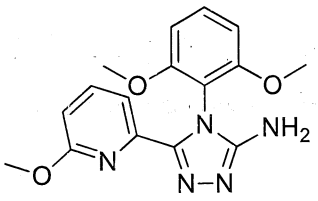
		ESI (dương) m/z: 548,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 676.0. Điều chế N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat.



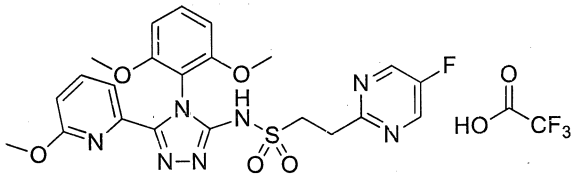
676.1

2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonyl clorua, Ví dụ 676.1. Oxalyl clorua (2M trong DCM, 6,22ml, 12,45mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonic (1,71g, 8,30mmol, Ví dụ 7.02) trong DCM (30ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 3 ngày, nguyên liệu thu được bằng cách đó sử dụng ở bước tiếp theo mà không xác định tính chất thêm.



676.2

4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin, Ví dụ 676.2. Hợp chất theo Ví dụ 676.2 được điều chế theo cách tương tự cách nêu trong Ví dụ 2.04, bằng cách sử dụng 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18



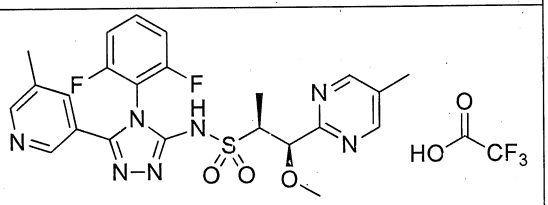
676.0

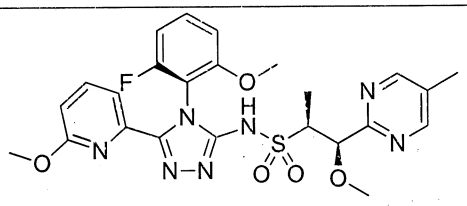
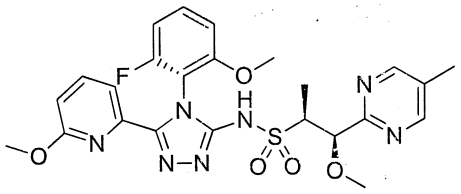
N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat, Ví dụ 676.0. TEA (0,066ml, 0,48mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-amin (39mg, 0,12mmol, Ví dụ 676.2) trong DCM (30ml). 2-

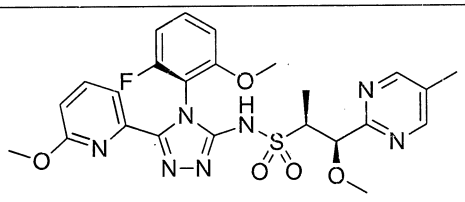
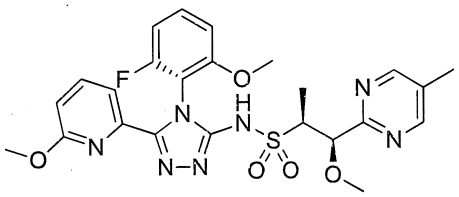
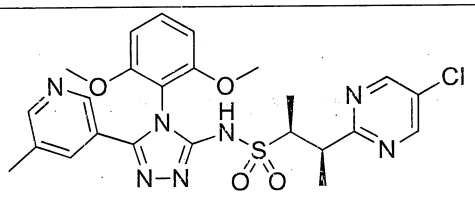
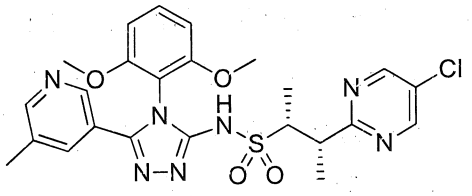
(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonyl clorua (50mg, 0,22mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nhiều 2-(5-flopyrimiđin-2-yl)etansulfonyl clorua hơn (50mg) và TEA (0,100ml). Sau thời gian 24 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng DCM (10ml). Các lớp DCM kết hợp được cô trong chân không và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (Shimadzu) trên cột Phenomenex Luna (5 micron, C18, 110Å, do Axia cung cấp, 150x21,2mm) rửa giải ở 30ml/phút với gradien tuyến tính 30% đến 60% MeCN (0,1%TFA) trong nước (0,1% TFA) trong thời gian 20 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2mg, 1,91µmol, hiệu suất 2%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,72 (dd, *J*=7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,18 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,0 $(M+H)^+$.

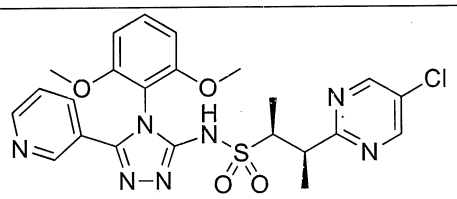
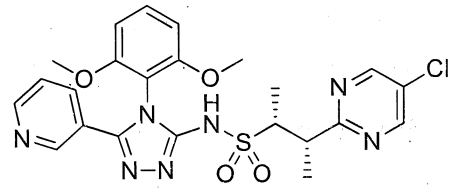
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

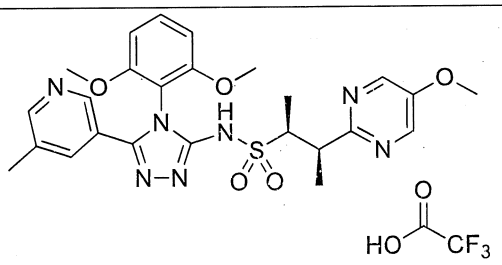
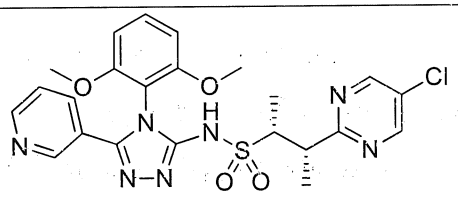
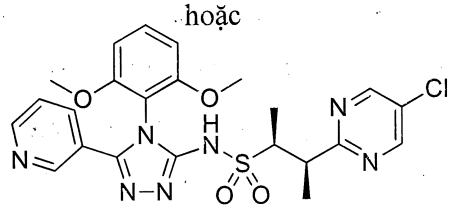
Bảng 29

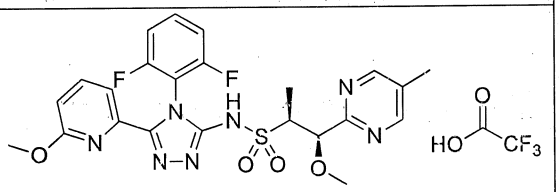
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
677.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2,6-difloropphenyl isothioxyanat (do Oakwood Products, Inc. cung cấp), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H), 7,12 (td, *J*=8,3, 3,4 Hz, 2H), 5,01 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.

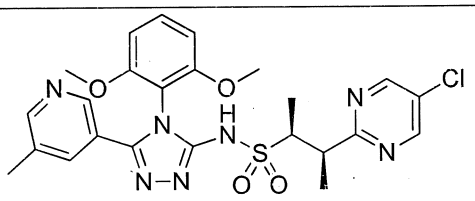
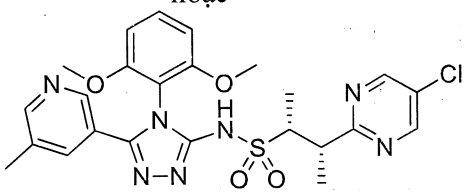
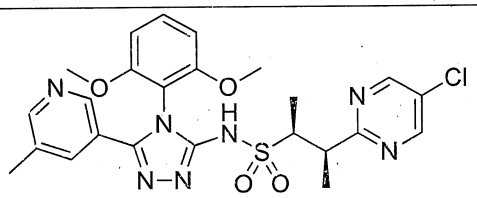
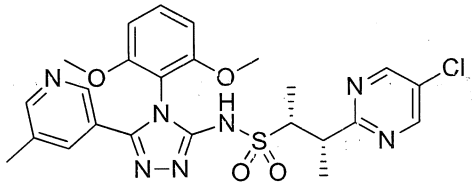
678.0	Hợp chất triệt quang 674.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: Chiralpak IF (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 50:50, A: CO_2 lỏng, B: MeOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 30°C, Dò = 220nm, áp suất đầu nạp 213bar (21,3MPa). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S,P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S,M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 7,64 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (td, *J*=8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,82 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 4,98 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

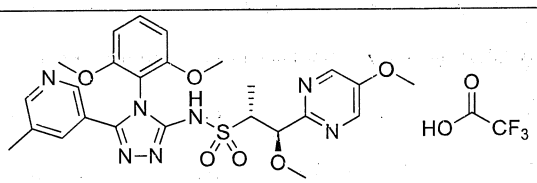
679.0	Hợp chất triệt quang 674.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: Chiralpak IF (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 50:50, A: CO_2 lỏng, B: MeOH (20mM NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 30°C, Dò = 220nm, áp suất đầu nạp 213bar (21,3MPa). Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S,P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S,M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,22 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,34 (td, *J*=8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 4,96 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
680.0	(2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (chất triệt quang theo Ví dụ 696.1), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0),	 và 

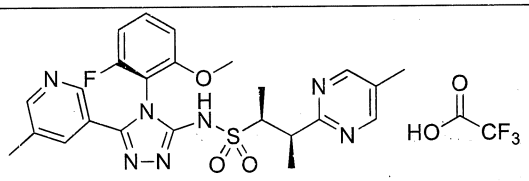
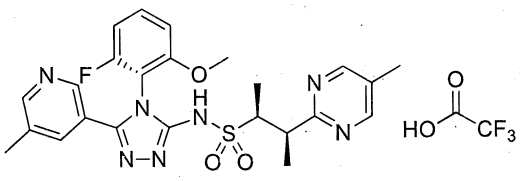
	5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	(2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,08 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,60 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (d, *J*=5,7 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=5,7 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.
681.0	(2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp)	 và  (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,09 (br. s., 1H), 8,59-8,65 (m, 4H), 7,85 (d, *J*=7,2

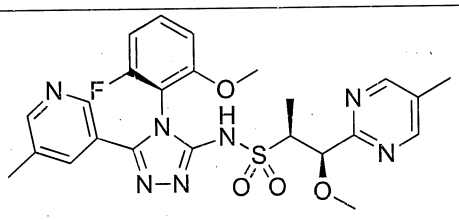
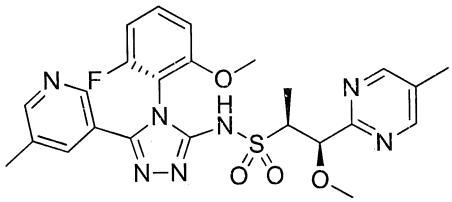
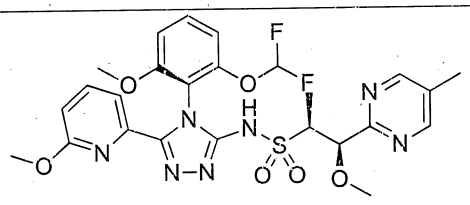
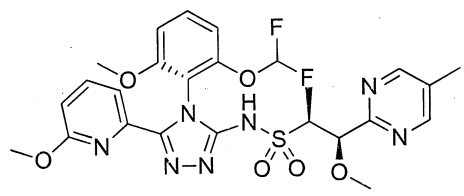
		Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 6,61 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=5,3 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=5,3 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.
682.0	(2S,3R)-3-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 672.1), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J*=8,4, 4,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 7H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=3,1 Hz, 3H), 1,37 (d, *J*=3,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.
683.0	Hợp chất triệt quang 681.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: AS-H (21x150mm, 5µm) với 20% MeOH (không có phụ gia amin), 80% cacbon đioxit. Lưu tốc: 120ml/phút	 hoặc  (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-

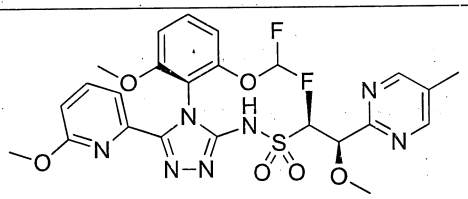
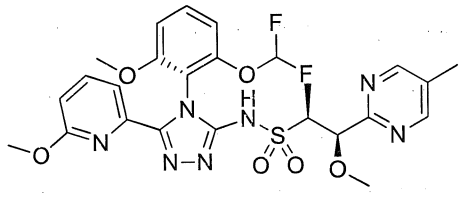
	Nhiệt độ cột/lò: 40°C BPR=100bar (10Mpa), 220nm, P=140bar (14MPa). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfon-amit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,11 (br. s., 1H), 8,61-8,67 (m, 4H), 7,81 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*=7,7, 5,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=3,7 Hz , 3H), 1,37 (d, *J*=3,7 Hz , 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.
684.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 2,6-đifloro-phenyl isothioxyanat (do Oakwood Products, Inc. cung cấp), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18)	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,44 (tt, *J*=8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,07 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,75-6,81 (m, 1H), 5,01 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,75 (qd, *J*=7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,1$(M+H)^+$.

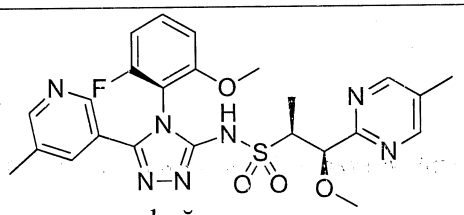
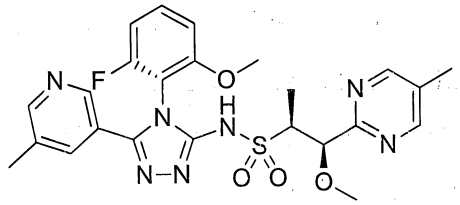
685.0	Hợp chất triệt quang 680.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 15,40ml/phút MeOH (nguyên chất) + 54,60g/phút CO_2, 22% đồng dung môi ở 70g/phút. Nhiệt độ =28°C, áp suất đầu ra=100bar (10Mpa), bước sóng=271nm. Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (br. s., 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=4,2 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=4,1 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
686.0	Hợp chất triệt quang 680.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: cột AS-H có kích thước 250 x 30mm với 15,40ml/phút MeOH (nguyên chất) + 54,60g/phút CO_2, 22%	 hoặc 

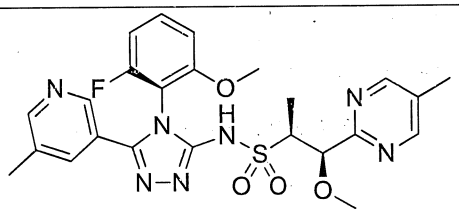
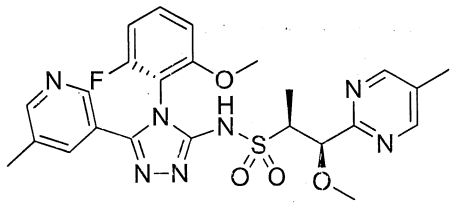
	đồng dung môi ở 70g/phút. Nhiệt độ =28°C, áp suất đầu ra=100bar (10Mpa), bước sóng=271nm. Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	(2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (br. s., 1H), 8,64 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.
687.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.9), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,66 (t, *J*=7,7 Hz, 2H), 4,74 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,72-3,83 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z:

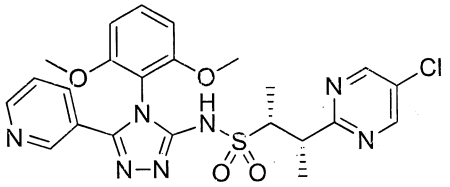
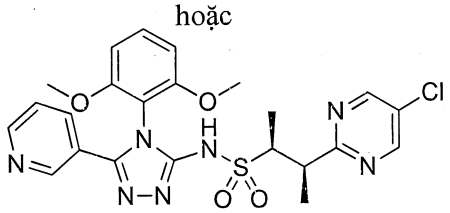
		556,2 $(M+H)^+$.
688.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0) 1-flo-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 1.9), , 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 và  (2S,3R, P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (2S,3R, M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit 2,2,2-trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 8,05 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 1H), 6,83-6,97 (m, 2H), 3,93 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 3,73 (dd, *J*=12,1, 7,6 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,42 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

689.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 1-flo-2-isothioxyanato-3-metoxybenzen (Ví dụ 1.9), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. cung cấp)	 và  (1R,2S, P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S, M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (br. s., 0,5H), 11,31 (br. s., 0,5H), 8,62 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (q, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
690.0	Hợp chất triệt quang 666.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20, A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM	 hoặc 

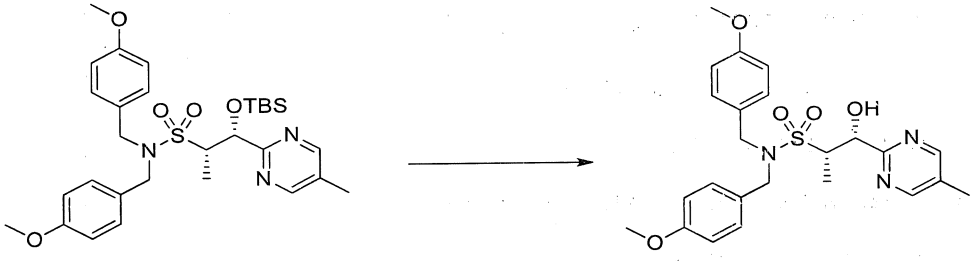
	NH_3), Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, Dò=226nm áp suất đầu nạp 165bar (16,5MPa) đến 172bar (17,2MPa). Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	(1R,2S, P)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S, M)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (br. s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,37-6,76 (m, 2H), 4,95 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 592,1 $(M+H)^+$.
691.0	Hợp chất triệt quang 666.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: Chiralpak AD-H (pha đảo) (250 x 21mm, 5µm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 80:20 A: CO_2 lỏng, B: EtOH (20mM NH_3). Lưu tốc: 70ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, Dò = 226nm, áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 165bar (16,5MPa) đến 172bar (17,2MPa). Đây là chất	 hoặc  (1R,2S, P)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S, M)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-

	đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,32 (br. s., 1H), 8,64 (s, 2H), 7,66 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 7,40 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,36-6,88 (m, 3H), 4,94 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,68-3,81 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 592,2 $(M+H)^+$.
692.0	Hợp chất triệt quang 689.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. cột IC (30x150mm, 5µm) với 45% MeOH, 55% cacbon đioxit. Lưu tốc: 120ml/phút, Nhiệt độ cột/lò: 40°C, BPR=110bar (11MPa), P=200bar (20MPa), Dò = 220nm. Đây là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S, P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S, M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,82 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,99 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35

		(s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
693.0	Hợp chất triệt quang 689.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột IC (30x150mm, 5µm) với 45% MeOH, 55% cacbon đioxit. Lưu tốc: 120ml/phút Nhiệt độ cột/lò: 40°C BPR=110bar (11MPa), P=200bar (20MPa), Dò = 220nm. Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (1R,2S,P)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S, M)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (br. s., 1H), 8,62 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35-7,52 (m, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 4,98 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 3,73-3,83 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 6H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.

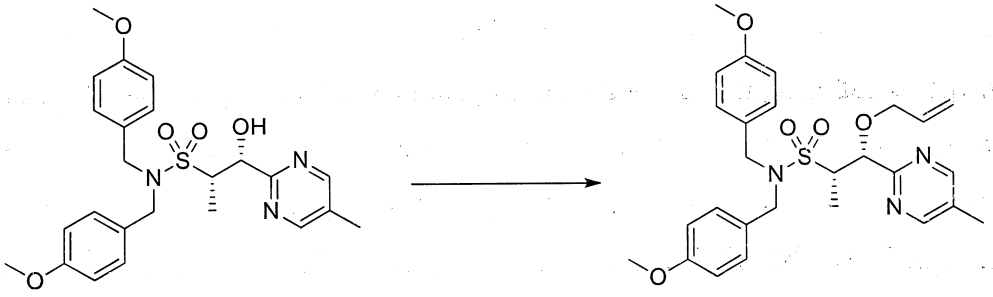
694.0	Hợp chất triệt quang 681.0 được tách theo phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn. Cột: AS-H (21x150mm, 5µm) với 20% MeOH (không có phụ gia amin), 80% cacbon đioxit. Lưu tốc: 120ml/phút. Nhiệt độ cột/lò: 40°C. BPR=100bar (10Mpa), P=140bar (14MPa), Dò = 220nm. Đây là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện này.	 hoặc  (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,13 (br. s., 1H), 8,60-8,67 (m, 4H), 7,77 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,63 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,77-3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=3,70 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=3,70 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 695.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



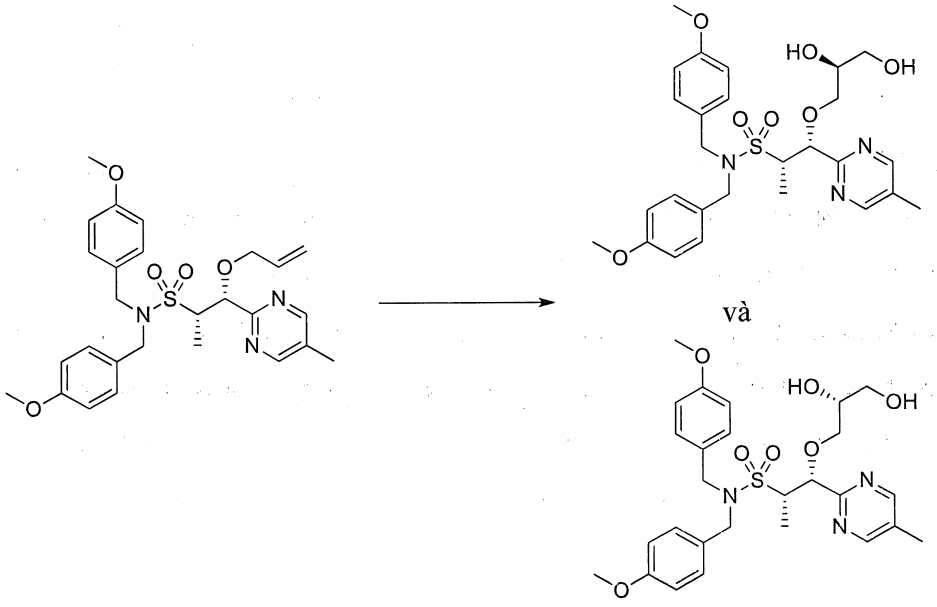
695.1 695.2

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.2. TBAF, (dung dịch 1,0M trong THF, 7,8ml, 7,8mmol) được bổ sung qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 695.1 (điều chế được theo cách tương tự với cách nêu trong Ví dụ 18.0, 4,14g, 7,1mmol) trong THF (90ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy trong thời gian 2,5 giờ, sau đó thêm TBAF (dung dịch 1,0M trong THF, 3,5ml, 3,5mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Sau 2,25 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N (50ml) và chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (8x), làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: Dung dịch EtOAc 30% trong hexan loại EtOAc tinh khiết trong thời gian 35 phút) để tạo ra hợp chất 695.2 (1,76g, hiệu suất 53%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



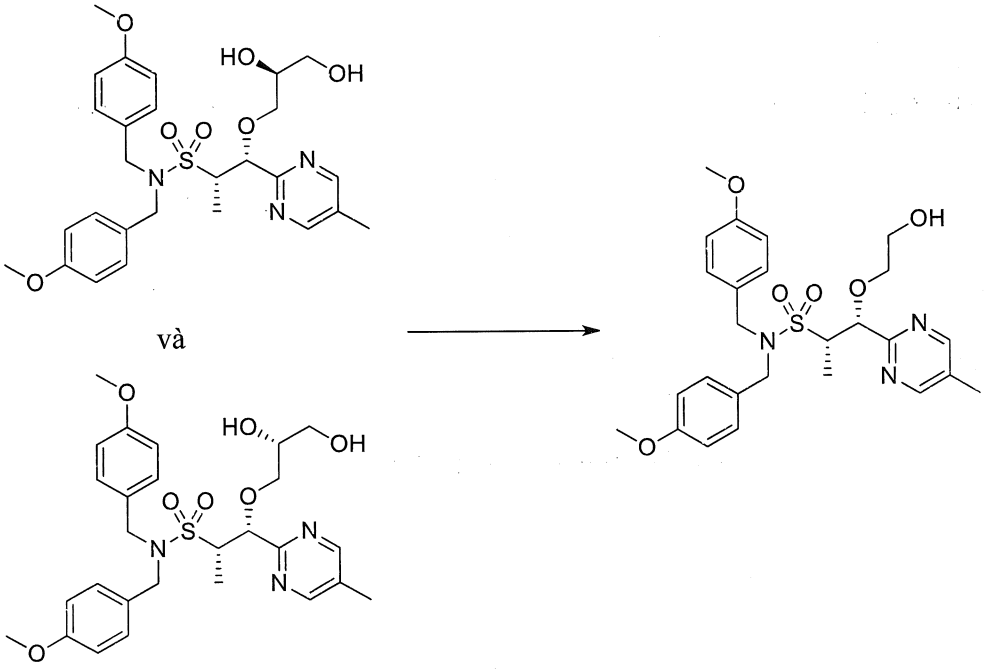
695.2 695.3

(1R,2S)-1-(alyloxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.2. Kali bis(trimetylsilyl)amit, (dung dịch 1,0M trong THF, 5,0ml, 5,0mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào dung dịch chứa hợp chất 695.2 (1,76g, 3,7mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 7 phút, alyl bromua (1,3ml, 15,0mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun. Dung dịch màu vàng sáng thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 6 phút và sau đó được để ấm đến 0°C và khuấy thêm trong thời gian 40 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước (65ml) theo tỷ lệ 5,5:1 và sau đó được chiết bằng EtOAc (4x). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 5% EtOAc trong hexan phân hạng đến 75% EtOAc trong hexan trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 695.3 (1,33g, hiệu suất 70%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.



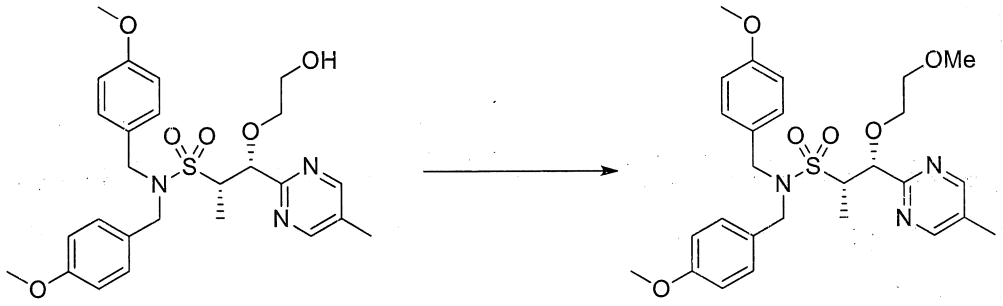
695.3 695.4

(1R,2S)-1-((S)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metyl-pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-((R)-2,3-đihyđroxypropoxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.4. Lượng xúc tác osmi tetroxit tiếp theo là 4-metylmorpholin-N-oxit (1,07g, 9,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 695.3 (1,33g, 2,6mmol) trong hỗn hợp gồm axeton (45ml) và nước (15ml). Dung dịch màu nâu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ và sau đó được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ axeton. Cặn trong nước được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (7x). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết DCM phân hạng đến 10% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất 695.4 (1,32g, hiệu suất 93%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 546,2 $(M+H)^+$.



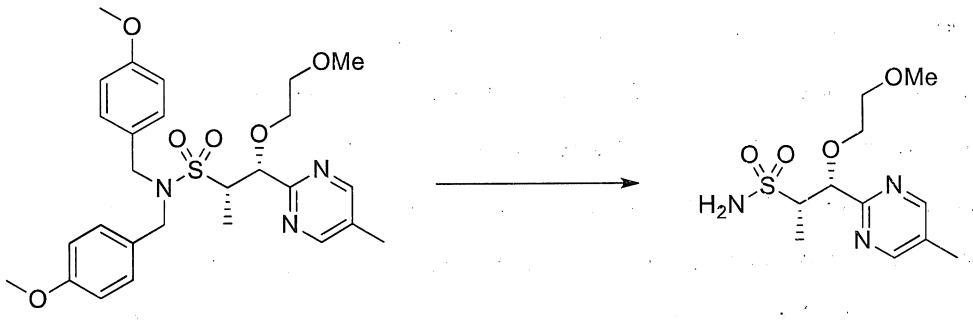
695.4 695.5

(1R,2S)-1-(2-hyđroxyetoxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.5. Natri periođat (1,44g, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 695.4 (1,32g, 2,4mmol) trong hỗn hợp gồm THF (30ml) và nước (10ml). Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,75 giờ và sau đó được lọc, rửa dịch lọc bằng DCM. Hỗn hợp này được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ các dung môi hữu cơ, và sau đó nó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (4x). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô để tạo ra alđehyt ở dạng rắn màu hồng. Natri bohyđrua (728mg, 19,2mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa alđehyt trong MeOH (60ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch HCl 1N (35ml). Sau đó, hỗn hợp này được được cô một phần trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để loại bỏ MeOH và sau đó nó được chiết bằng DCM (4x). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết DCM phân hạng đến 15% MeOH trong DCM trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 695.5 (965mg, hiệu suất 78%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 516,0 $(M+H)^+$.



695.5 695.6

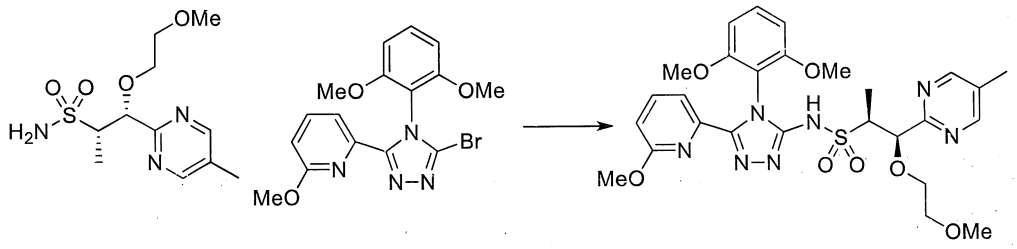
(1R,2S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.6. Kali bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1,0M trong THF, 3,93ml, 3,93mmol) được bổ sung từ từ qua bơm phun vào ở nhiệt độ -78°C dung dịch chứa hợp chất 695.5 (964mg, 1,87mmol) trong THF (50ml). Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến -40°C và khuấy thêm trong thời gian 8 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và metyl triflometansulfonat (307µl, 2,0mmol) được bổ sung từ từ vào qua bơm phun. Dung dịch màu đỏ tạo ra được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 25 phút và sau đó được tôi bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước (30ml) theo tỷ lệ 2:1. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (4x), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết DCM phân hạng đến 12% MeOH trong DCM trong thời gian 40 phút) để tạo ra hợp chất 695.6 (376mg, hiệu suất 38%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS-ESI (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.



695.6 695.7

(1R,2S)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.7. Hợp chất 695.6 (1,39g, 2,7mmol) được hòa tan trong TFA (5ml) và sau đó anisol (170µl, 1,5mmol) được bổ sung vào qua bơm phun. Dung dịch màu cam thu được được

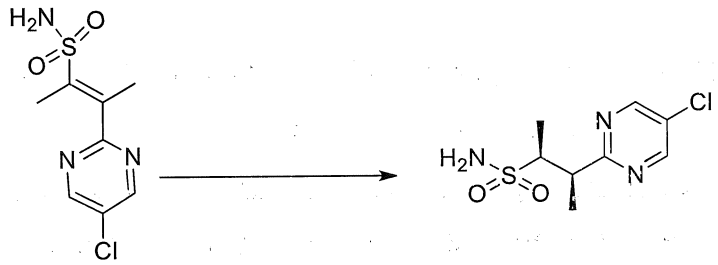
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ và sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: tinh khiết DCM phân hạng đến 7% MeOH trong DCM trong khoảng thời gian 45 phút) để tạo ra hợp chất 695.7 (143mg, hiệu suất 70%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 290,1 $(M+H)^+$.



695.7 2.2 695.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 695.0. Theo quy trình nêu trong Ví dụ B, hợp chất 695.7 (44,7mg, 0,15mmol) và chất trung gian 2.2 (85mg, 0,22mmol) được liên hợp để tạo ra hợp chất 695.0 (82,5mg, hiệu suất 89%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (500MHz, CDCl3$_3$) δ 8,64 (s, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 1H), 6,69 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,4 Hz, 5,5 Hz, 2H), 5,13 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 600,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 696.0. Điều chế (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit.



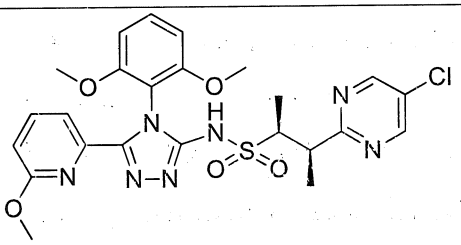
696.1

(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 696.1. Bình chịu áp lực được nạp dung dịch chứa (E)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự như hợp chất 10.05 bắt đầu từ 2-clo-5-clopyrimiđin,70g, 283mmol, 1,0 đương lượng), (S)-1-[(R)-2-(đi-1-naphtylphosphino)feroxenyl]-etyl-đi-tert-

butylphosphin (4,54g, 7,06mmol, 0,025 đương lượng, do Solvias cung cấp), bis(1,5-xycl-ooctađien)rođi(i) tetrafloborat (2,295g, 5,65mmol, 0,02 đương lượng, do Combi Block cung cấp) và kẽm triflometansulfonat (20,55g, 56,5mmol, 0,2 đương lượng, do Sigma Aldrich cung cấp) trong MeOH (1283,3ml, 18,33ml/g). Bình phản ứng này được sục argon và được nạp lại hyđro ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hyđro (50psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua nút tác nhân lọc có nhãn Celite®, cô trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn được khuấy với IPA (500ml) và trong thời gian 15 phút và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38g, 90% dư chất đồng phân đối ảnh). Kết tinh lại: hợp chất theo Ví dụ 696.1 (38g, 90% dư chất đồng phân đối ảnh) được hòa tan trong isopropanol (400ml) ở nhiệt độ 70°C. Đồng nhất hỗn hợp được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được để trong thời gian 12 giờ. Chất rắn màu trắng thu được bằng cách đó được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 696.1 (31g, 95% dư chất đồng phân đối ảnh). Quy trình này được lặp lại một lần nữa với nguyên liệu đó để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 696.1 (29,0g, 100% dư chất đồng phân đối ảnh). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 – 8,85 (m, 2H), 6,86 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,73 – 3,59 (m, 2H), 1,31 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H), 1,25 – 1,19 (m, 3H). MS (ESI ion +) m/z: 250,2 $(M+H)^+$.

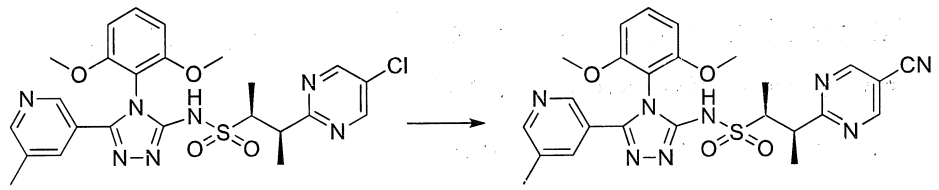
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 30

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
696.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 6-metoxypicolino-hyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H),

	dụ 1.0)	8,85 (s, 1H), 7,80 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J*=8,4, 3,6 Hz, 2H), 6,66 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,24 (br d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,12 (br d, *J*=6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 560,14 $(M+H)^+$.

Ví dụ 697.0. Điều chế (2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit.

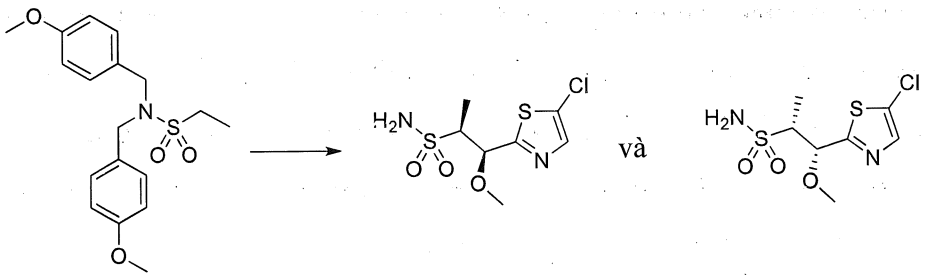


686.0 697.0

(2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 697.0. (2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-butan-2-sulfonamit (686.0, 0,020g, 0,037mmol), metansulfonato(2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,016g, 0,018mmol) (do Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường), metansulfonato(2-đi-t-butylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,015g, 0,018mmol) (do Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường), sản phẩm cộng metansulfonato[9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanten][2'-amino-1,1'-biphenyl]paladi(II) điclometan (0,019g, 0,018mmol) (do Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA, Mỹ cung cấp trên thị trường) và xyanua kẽm (4,32mg, 0,037mmol) (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) được bổ sung vào bình với nắp trên có ren có lắp thanh khuấy từ. Sau khi đậy kín bình này bằng vách ngăn nắp có ren, bình này được sục khí argon. Tiếp đó, DMA (0,2ml) được bổ sung vào ống nghiệm phản ứng bằng bơm phun. Bình này được

nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó hỗn hợp thu được lọc qua bộ lọc kiểu bơm phun. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel RediSep-Sep đã đóng gói trước (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% (EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong heptan để tạo ra (2S,3R)-3-(5-xyanopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit (697.0, 0,010g, 0,019mmol, hiệu suất 51%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,93 (s, 2H), 8,56 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,90 (quin, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=5,5 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=5,6 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 535,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 698.0. Điều chế (1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



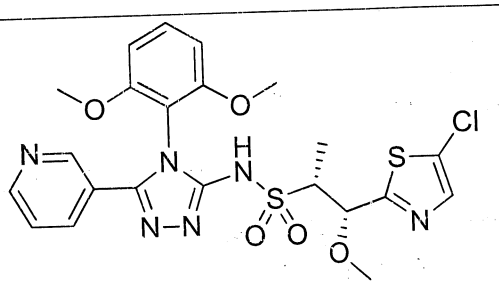
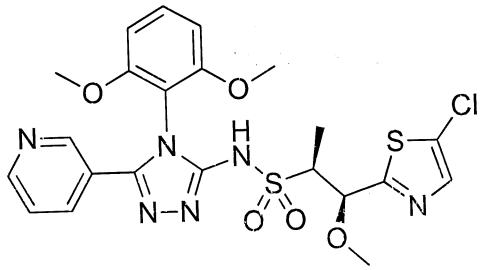
12.0 698.1

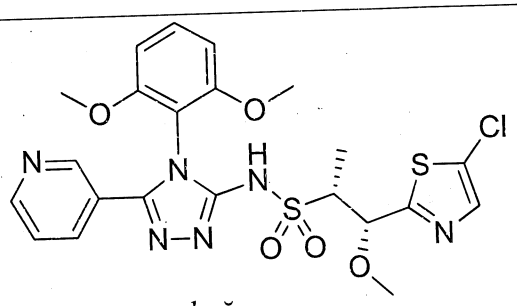
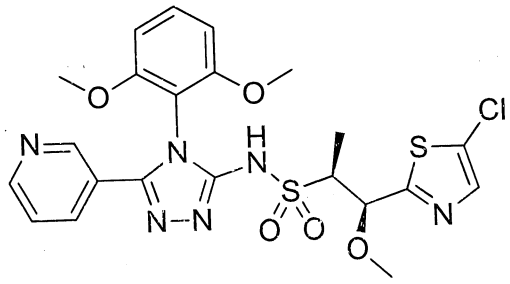
(1S,2S)-1-(5-clothiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clothiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 698.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit 12.0, và 5-clothiazol-2-carboxalđehyt (do acros organics cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 11.0. LCMS-ESI (dương) m/z: 271,0 $(M+H)^+$.

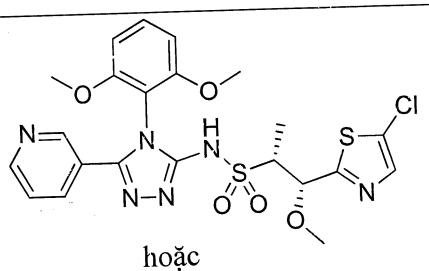
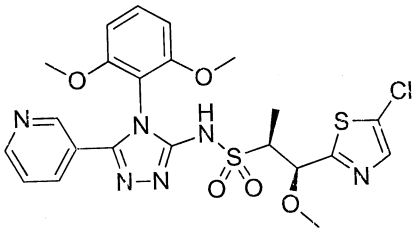
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 31

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

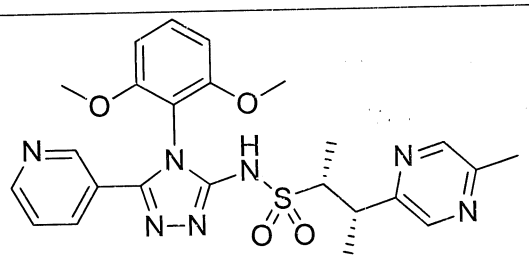
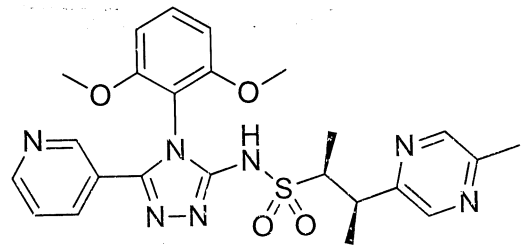
698.0	(1S,2S)-1-(5-clothiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clothiazol-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 698.1), nicotinohyđrazit (do Aldrich cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). axit metan sulfonic được sử dụng thay cho TFA.	 và  (1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,21 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H) 5,13 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 7,51 (t, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,01 (dt, *J*=8,44, 1,65 Hz, 1 H) 8,64 - 8,71 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

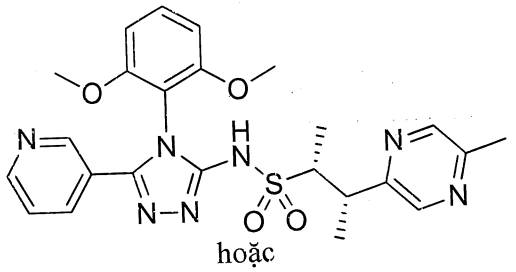
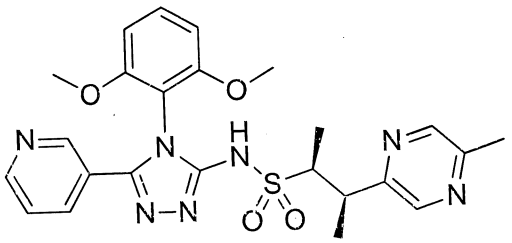
699.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 698.0. được thực hiện. Ví dụ 699.0 là pic thứ nhất rửa giải trên cột IA. Điều kiện SFC: thực hiện trên Thar 80 SFC với cột IA có kích thước 250x30mm với 32ml/phút MeOH (+20mM NH_3) + 48g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 251nm. Phun 1,0ml chứa 166mg mẫu đã được hòa tan trong 15ml MeOH:DCM theo tỷ lệ 2:1; c= 10,7mg/ml và 10,7mg mỗi lần phun. Thời gian	 hoặc  (1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propans-ulfonamit. 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,21 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H) 5,13 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 7,51 (t, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,01 (dt, *J*=8,44, 1,65 Hz, 1 H) 8,64 - 8,71 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

	của chu trình 6,5 phút, thời gian thực hiện 9 phút.	
700.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 698.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục Ví dụ 700.0 là pic thứ hai rửa giải ra trên cột IA trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 699.0.	 hoặc  (1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propans-ulfonamit. 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,21 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H),) 3,77 (s, 3 H) 5,13 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 7,51 (t, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,01 (dt, *J*=8,44, 1,65 Hz, 1 H) 8,64 - 8,71 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 551,0 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

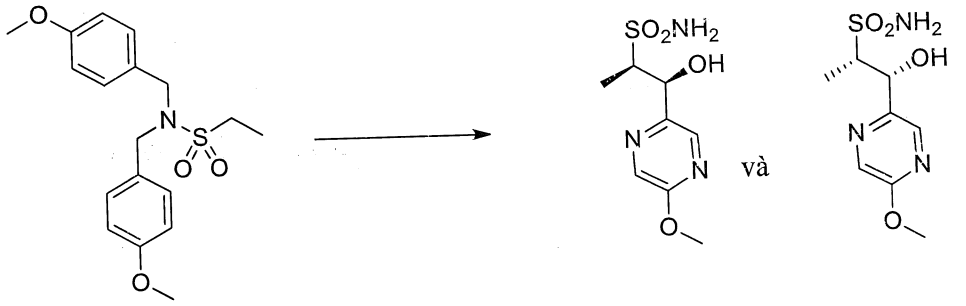
Bảng 32

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
701.0	(2R,3S)-3-(5-metyl pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (chất triệt quang theo Ví dụ 10.2) và 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-pyriđin Ví dụ 2.1	 và  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,73 (m, 2H), 8,32-8,43 (m, 2H), 7,76 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 6H), 3,71 (qd, *J*=7,1, 4,5 Hz, 1H), 3,55 (qd, *J*=7,0, 4,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (d, *J*=7,1 Hz,3H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,2.

702.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 701.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (pic sau so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột CC4. Điều kiện SFC: thực hiện trên Thar 200 SFC với các cột CC4 có kích thước 30x250 + 30x150mm liên tiếp nhau với 36ml/phút MeOH (20mM NH_3) + 54g/phút CO_2, 40% đồng dung môi ở 90g/phút. Nhiệt độ = 30°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 277nm. Phun 0,4ml chứa 340mg mẫu đã được hòa tan trong 25ml	 hoặc  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 1,32 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 1,36 (d, *J*=7,15 Hz,3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,53 (dd, *J*=7,02, 4,33 Hz, 1 H) 3,69 (dd, *J*=7,15, 4,41 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H) 6,70 (dd, *J*=8,55, 2,64 Hz, 2 H) 7,28 (ddd, *J*=7,98, 4,85, 0,70 Hz, 1 H) 7,49 (t, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=1,24 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 - 8,68 (m, 2 H) 11,16 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,2.

	MeOH:DCM theo tỷ lệ 19:6; c=13,6 mg/ml, tức là 5,4mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 6,5 phút, thời gian thực hiện 20 phút.	

Ví dụ 703.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit.

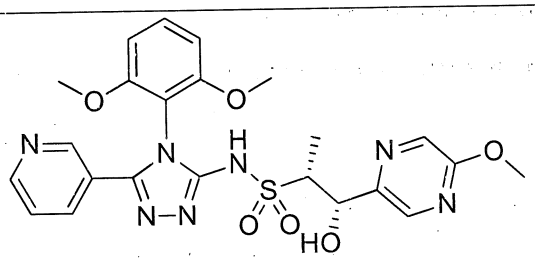
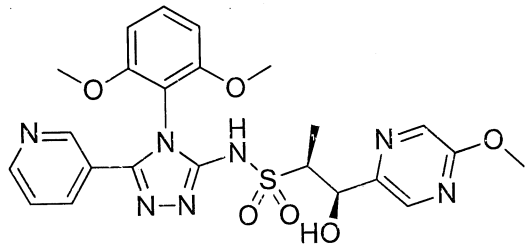


12.0 703.1

(1S,2R)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 703.1. Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit 12.0 và 5-metoxypyrazin-2-carboxalđehyt (do Frontier Scientific, Inc. cung cấp trên thị trường) bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 11.0. LCMS-ESI (dương) m/z: 269,9 $(M+Na)^+$.

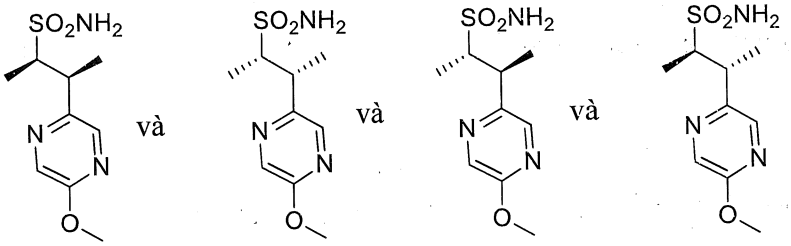
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 33

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
703.0	Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Ví dụ 703.1 và 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1-,2,4-triazol-3-yl)pyriđin Ví dụ 2.1.	 và  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,16 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,58 (qd, *J*=7,01, 2,38 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,78 - 3,80 (m, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 5,34 (dd, *J*=2,49, 0,83 Hz, 1 H) 6,82 (ddd, *J*=8,60, 7,77, 0,83 Hz, 2 H) 7,53 (t, *J*=8,45 Hz, 1 H) 7,58 (t, *J*=6,39 Hz, 1 H) 8,00 (dt, *J*=8,09, 1,76 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,45 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,68 (br. s., 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 704.0. Điều chế (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-

3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimeto-xyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butan-sulfonamit.



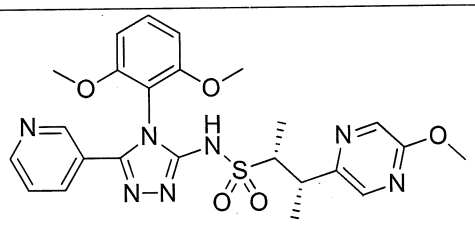
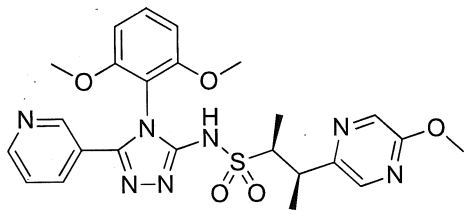
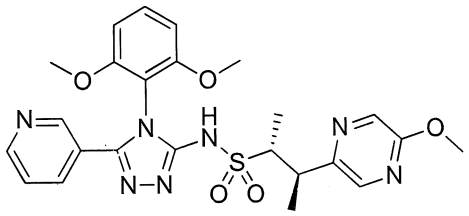
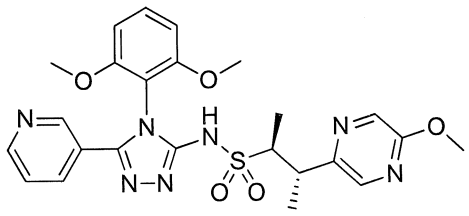
704.1

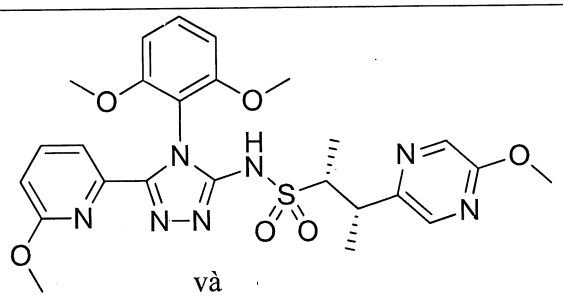
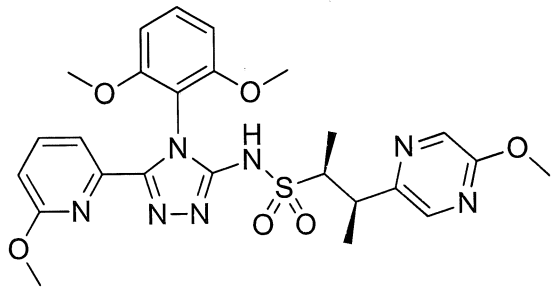
(2R,3R)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-metoxy-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2S,3S)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 704.1. Hợp chất 704.1 được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 10.0 bằng cách sử dụng 2-bromo-5-metoxypyrazin (do Ark Pharm, Inc. cung cấp trên thị trường). LCMS-ESI (dương) m/z: 246,2 $(M+H)^+$.

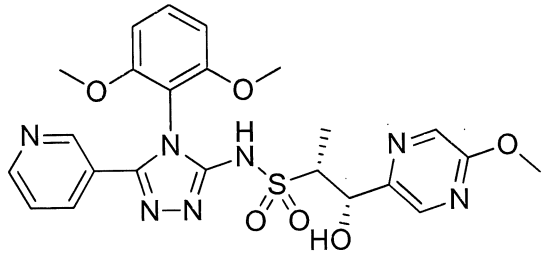
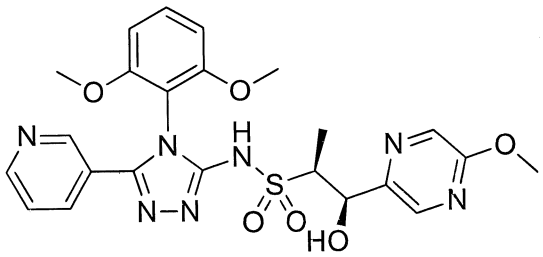
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

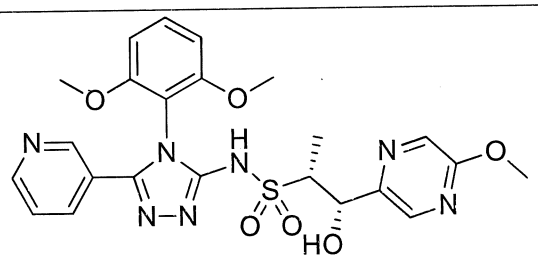
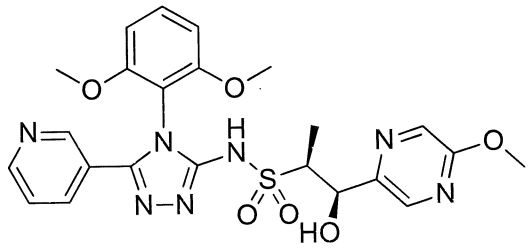
Bảng 34

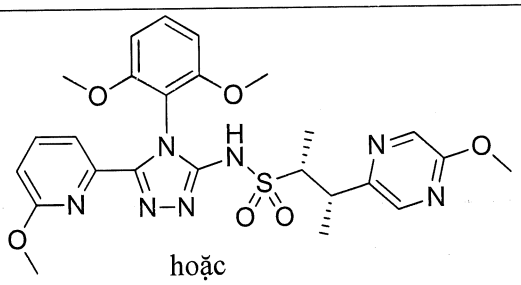
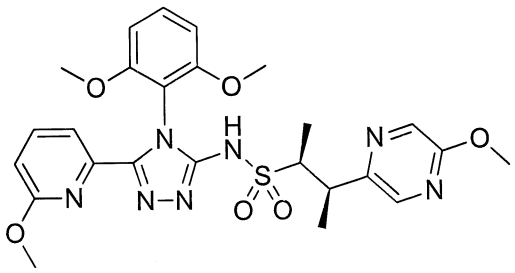
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

704.0	Hợp chất theo Ví dụ 704.1 và 3-(5-bromo-4-(2,6-đimet-oxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-y-l)pyriđin Ví dụ 2.1.	 và  và  và  (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimeto-xyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. LCMS-ESI (dương) m/z: 526,1 $(M+H)^+$.

705.0	(2R,3S)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit hợp chất và (2S,3R)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit Ví dụ 704.1 và 2-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1-,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyriđin Ví dụ 2.2. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được (silicagel sắc ký và được kết tinh lại từ i-PrOH) ở dạng sản phẩm chính.	 và  (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,29 (dd, *J*=10,39, 7,07 Hz, 6 H) 3,17 (s, 3 H) 3,42 (dd, *J*=6,97, 4,85 Hz, 1 H) 3,56 (dd, *J*=7,07, 4,85 Hz, 1 H) 3,72 (d, *J*=2,07 Hz, 3 H), 3,72 (d, *J*=2,07 Hz, 3 H) 3,73 - 3,75 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 6,72 - 6,81 (m, 3 H) 7,42 (t, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=7,41, 0,78 Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,09 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.

706.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 703.0 được thực hiện. Đây là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) pic trên cột Whelk-O. Điều kiện SFC: Regis Whelk-O s,s 4,6x50mm, 35% isopropanol với 0,2% DEA. Hợp chất này được chuyển hóa thành muối clorua (của HCl).	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,16 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,55 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,34 (dd, *J*=2,41, 0,70 Hz, 1 H) 6,81 (t, *J*=7,70 Hz, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,90 (ddd, *J*=8,29, 1,92, 1,66 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,62 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

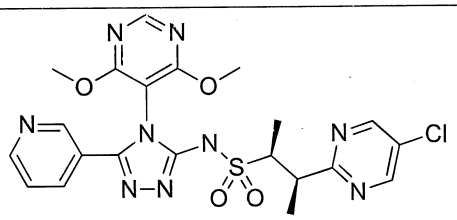
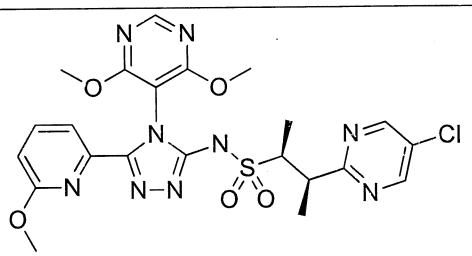
707.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 703.0 được thực hiện. Đây là pic thứ hai (pic muộn hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột Whelk-O. Điều kiện SFC: Regis Whelk-O s,s 4,6x50mm, 35% isopropanol/ CO_2 với 0,2% DEA. Hợp chất này được chuyển hóa thành muối clorua (của HCl).	 hoặc  (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,16 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 5,34 (dd, *J*=2,38, 0,67 Hz, 1 H) 6,81 (t, *J*=7,77 Hz, 2 H) 7,44 (t, *J*=6,41 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J*=8,46 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, *J*=8,24, 1,92, 1,71 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,35 Hz, 1H) 8,20 (s, 1 H) 8,59 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,0 $(M+H)^+$.

708.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 705,0 được thực hiện. Đây là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AD-H điều kiện SFC: Chiralpak AD-H, 25% MeOH/CO_2 với 0,2% DEA.	 hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1,10 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 1,22 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,56 (br dd, *J*=7,05, 3,73 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,77 - 6,84 (m, 3 H) 7,41 (t, *J*=8,47 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,41 Hz, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=1,14 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 13,29 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

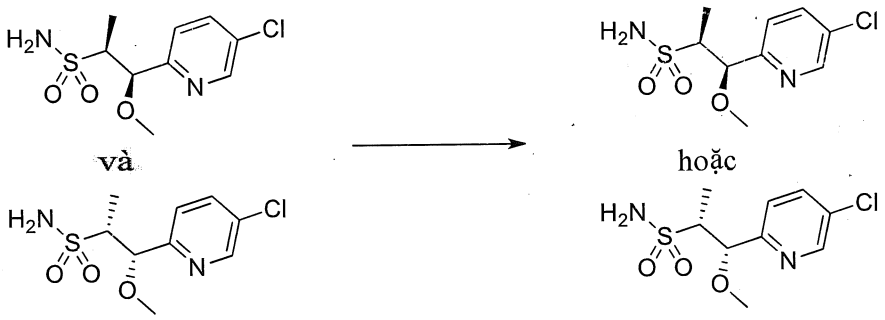
Bảng 35

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

709.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl-)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 1,12 (d, *J*=6,88 Hz, 3 H) 1,27 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 3,70 (dd, *J*=6,94, 4,02 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) 3,89 - 3,95 (m, 1 H) 7,45 (dd, *J*=7,75, 4,96 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,60 - 8,67 (m, 2 H) 8,82 - 8,89 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,0 $(M+H)^+$.
710.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl-)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,31 (d, *J*=6,95 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 3,22 - 3,26 (m, 3 H) 3,67 - 3,75 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,81 (dd, *J*=8,21, 0,75 Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,73 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 562,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 711.0. Điều chế (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-

clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit.



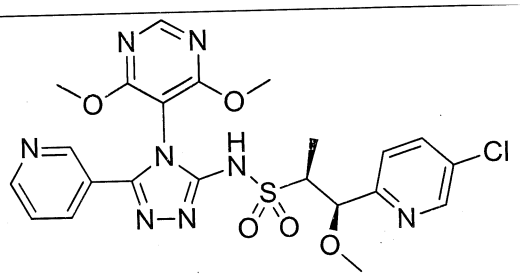
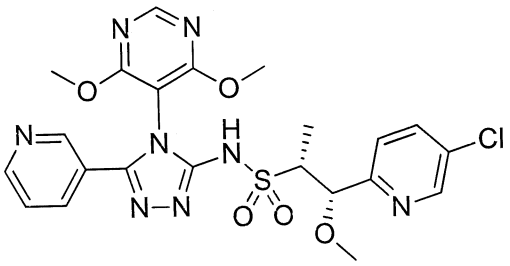
529.3 711.1

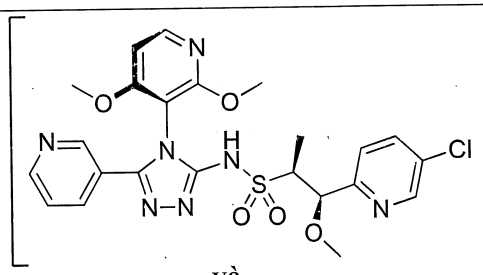
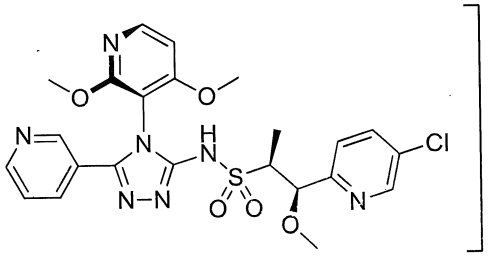
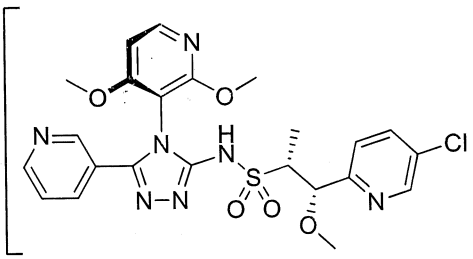
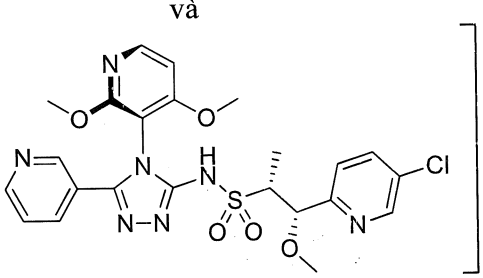
(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 711.1. Hợp chất theo Ví dụ 711.1 được điều chế theo phương pháp tách không đối xứng SFC hợp chất (1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 529.3. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (pic muộn hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AD. Thực hiện trên Thar 80 SFC với cột AD-H có kích thước 250 x 30mm với 14,4ml/phút EtOH (+20mM NH_3) + 65,6g/phút CO_2, 18% đồng dung môi ở 80g/phút. Nhiệt độ = 29°C, áp suất đầu ra = 100bar (10Mpa), bước sóng = 271nm. Phun 1,0ml chứa 360mg mẫu đã được hòa tan trong 36,0ml EtOH:MeOH:DCM theo tỷ lệ 22:6:8; c= 10mg/ml và 10mg mỗi lần phun. Thời gian của chu trình 5,8 phút, thời gian thực hiện 15 phút. LCMS-ESI (dương) m/z: 265,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

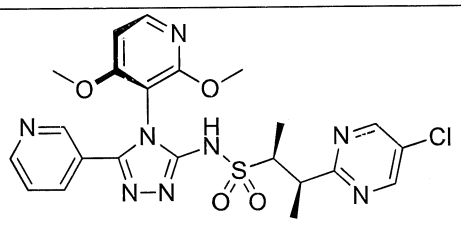
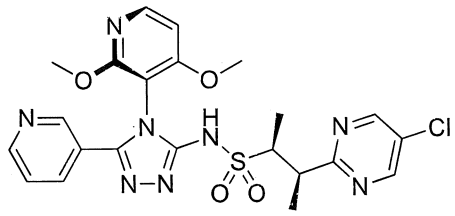
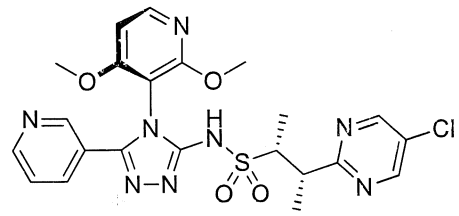
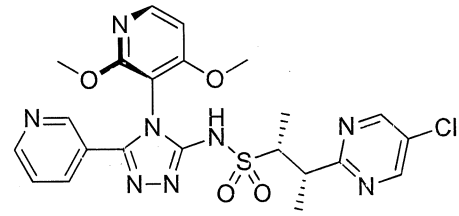
Bảng 36

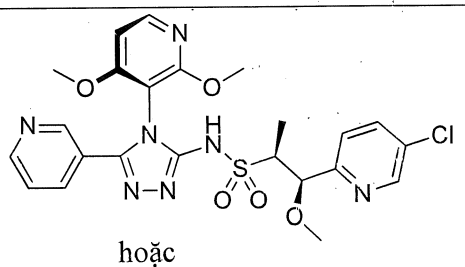
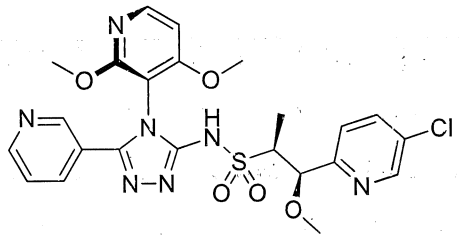
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

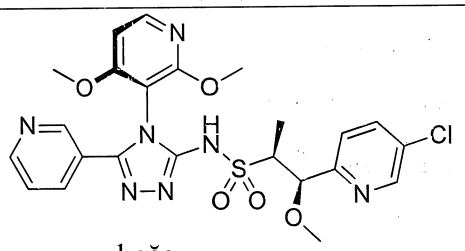
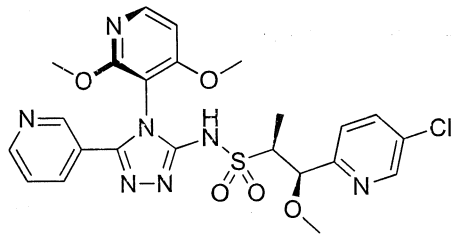
711.0	(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 711.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1)	 hoặc  (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-*d*6) δ 0,98 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 3,53 - 3,69 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 - 3,94 (m, 1 H) 7,39 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,43 (t, *J*=7,08 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=7,85 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J*=8,43, 2,27 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,58 - 8,66 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 547,0 $(M+H)^+$.

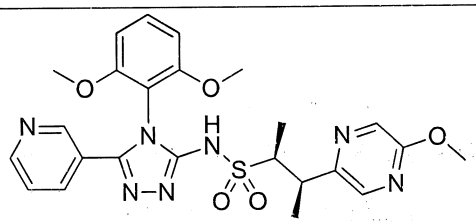
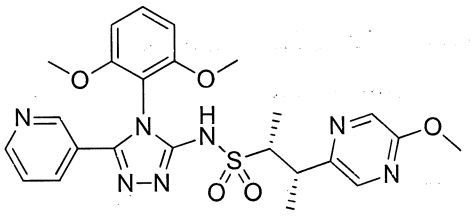
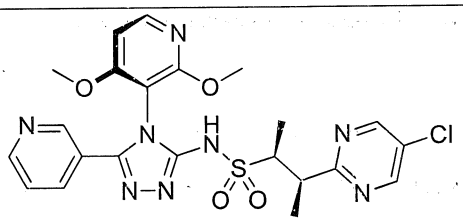
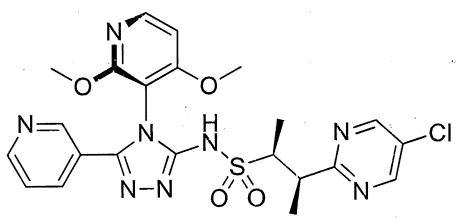
712.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 711.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin (Ví dụ 771.1)	 và  hoặc  và  (1R,2S,P)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1R,2S, M)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R,P)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit và (1S,2R, M)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-

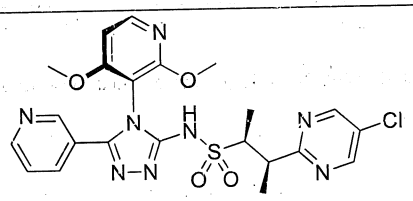
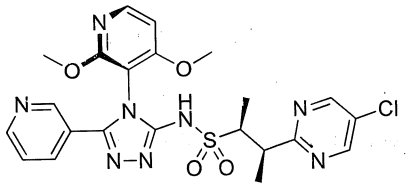
		đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (dd, *J*=6,95, 4,46 Hz, 3 H) 3,32 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 5,04 (dd, *J*=6,53, 2,80 Hz, 1 H) 6,69 (dd, *J*=5,91, 3,84 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,09, 5,39 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J*=8,40, 2,38 Hz, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 8,21 (dd, *J*=5,80, 1,45 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 8,71 - 8,76 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,1 $(M+H)^+$.

713.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (chất triệt quang theo Ví dụ 696.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin (Ví dụ 771.1). AcOH được sử dụng thay cho ACN và axit metyl sulfonic.	 và  và  và  (2R,3S,P)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2R,3S,M)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2S,3R,P)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2S,3R,M)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 - 1,44

		(m, 6 H) 3,72 - 3,80 (m, 1 H) 3,84 - 3,91 (m, 6 H) 3,95 - 4,05 (m, 1 H) 6,68 (t, *J*=6,25 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=7,98, 5,23 Hz, 1 H) 8,04 (br d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=6,01 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=1,40 Hz, 2 H) 8,70 - 8,74 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,2 $(M+H)^+$.
714.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 712.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân lập thể quay đối nghịch của nó) trên cột OZ. Điều kiện SFC: Chiracel OZ-H, 30% MeOH.	 hoặc  (1R,2S,P)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S,M)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,54 (qd, *J*=7,03, 2,75 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 5,04 (d, *J*=2,70 Hz, 1 H) 6,63 (d, *J*=5,96 Hz, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,34, 2,44 Hz, 1 H) 7,76 (dt, *J*=8,19, 1,87 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,96 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,63 (dd, *J*=2,20, 0,70 Hz, 1 H)

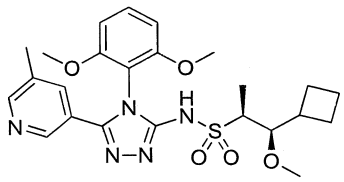
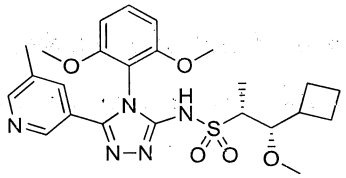
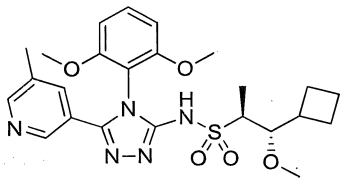
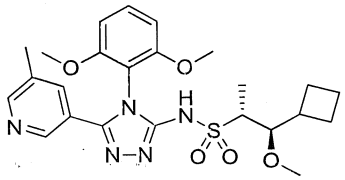
		8,66 (dd, *J*=4,90, 1,63 Hz, 1 H) 11,26 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.
715.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 712 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ hai (pic muộn hơn so với chất đồng phân lập thể quay đối nghịch của nó) trên cột OZ. Điều kiện SFC: Chiracel OZ-H, 30% $MeOH/CO_2$.	 hoặc  (1R,2S,P)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S,M)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (d, *J*=7,10 Hz, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,55 (qd, *J*=7,06, 2,62 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 5,03 (d, *J*=2,59 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=6,01 Hz, 1 H) 7,30 (ddd, *J*=7,99, 4,88, 0,80 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,34, 2,44 Hz, 1 H) 7,76 (dt, *J*=8,19, 1,87 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,96 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,66 (dd, *J*=4,87, 1,61 Hz, 1 H) 11,28 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 546,0 $(M+H)^+$.

716.0	Bước tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 704.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AD. Điều kiện SFC: Chiralpak AD-H, 25% EtOH / CO_2 với 0,2% DEA.	 hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,28 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 1,31 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H) 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,58 (dd, *J*=7,10, 4,72 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,80 (dd, *J*=8,58, 3,14 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J*=7,88, 4,92 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,84 (dt, *J*=8,03, 1,89 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=1,14 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,30 Hz, 1 H) 8,57 (br. s., 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.
717.0	Bước tác không đối xứng đối với hợp chất theo Ví dụ 713.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic sớm hơn (so với chất đồng phân lập thể quay đối nghịch của nó) trên cột AD. Điều kiện SFC: Chiralpak AD-	 hoặc  (2S,3R,P)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-

	H, 45% isopropanol / CO_2, với 0,2% DEA.	pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R,M)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,31 (d, *J*=6,95 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,74 - 3,83 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,92 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H) 7,63 (ddd, *J*=8,10, 5,17, 0,67 Hz, 1 H) 8,02 (dt, *J*=8,11, 1,85 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=6,01 Hz, 1 H) 8,69 - 8,74 (m, 4 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,1 $(M+H)^+$.
718.0	Không đối xứng tách Ví dụ 713.0 được thực hiện. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic muộn hơn (so với chất đồng phân lập thể quay đối nghịch của nó) trên cột AD. Điều kiện SFC: Chiralpak AD-H, 45% isopropanol / CO_2, với 0,2% DEA.	 hoặc  (2S,3R,P)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit hoặc (2S,3R,M)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,31 (d, *J*=6,95 Hz, 3 H) 1,34 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,74 - 3,82 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,91 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H) 7,47 (ddd, *J*=8,03, 5,00, 0,80 Hz,

		1 H) 7,86 (dt, *J*=8,07, 1,92 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=6,01 Hz, 1 H) 8,62 (td, *J*=5,25, 1,53 Hz, 2 H) 8,72 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 719.0. Điều chế (1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

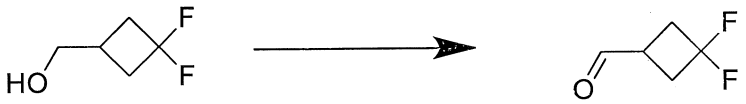

và

hoặc

và


719.0

(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 719.0. Hợp chất 719.0 điều chế được theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 3.11 và 24.0. Bước này phân phối hợp chất theo Ví dụ 719.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,02 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,46 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,90 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=0,73 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8,55 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,48 Hz, 2H), 3,84 (dd, *J*=1,53, 8,84 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,83-2,95 (m,

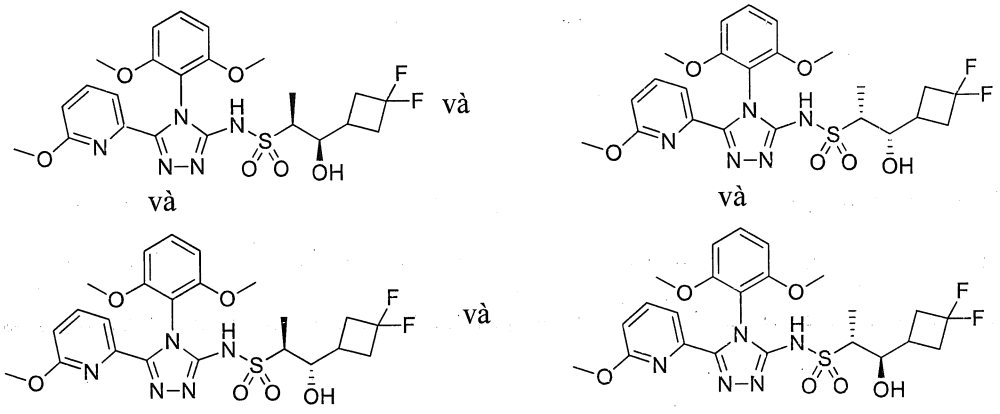
1H), 2,39 (d, *J*=7,89 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 5H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 502,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 720.0. Điều chế (1S,2S)-1-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



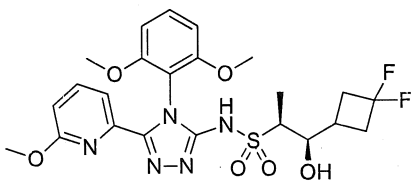
720.1

3,3-difloxyclobutancarbalđehyt, Ví dụ 720.1. Bình đáy tròn loại dung tích 250ml được nạp (3,3-difloxyclobutyl)metanol (0,513g, 4,20mmol, do Advanced Chemblocks Inc. cung cấp) và DCM (20ml). Dess-Martin periođinat (1,83g, 4,32mmol) được bổ sung vào thành nhiều phần, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 4 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng nước (3 x 20ml) và được cho qua khay chiết Chem Elute rửa giải bằng DCM (2 x 10ml). Lớp hữu cơ được cô một cách cẩn thận để tạo ra sản phẩm là chất lỏng trong (0,54g). Nguyên liệu này được dùng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (t, *J*=1,7 Hz, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 1H), 2,94 - 2,70 (m, 4H).

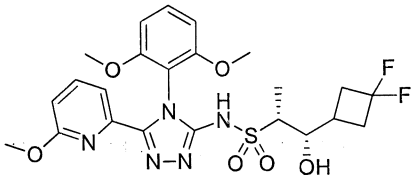


720.2

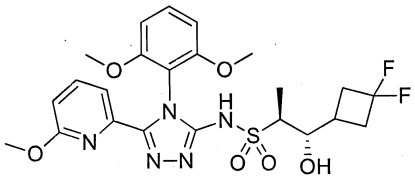
(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamitand và (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 720.2. Hợp chất theo Ví dụ 720.2 điều chế được theo quy trình được bộc lộ đối với hợp chất theo Ví dụ 264.0 bằng cách sử dụng các hợp chất 5.0 và 720.1. Cách này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 720.2. LCMS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.



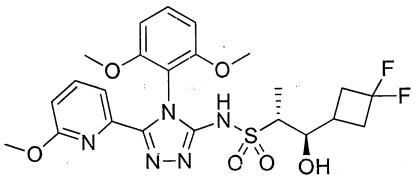
hoặc



hoặc



hoặc

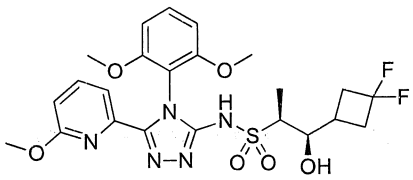


720.0

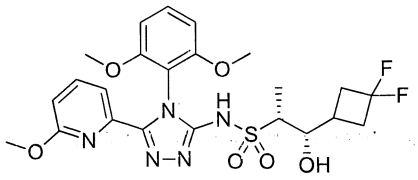
(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 720.0. Hợp chất nêu ở đề mục 720.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 720.2 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột AD-H (21 x 150mm), 20% MeOH với 20mM NH_3/CO_2, 100bar (10Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,75 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,41 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,69-6,81 (m, 3H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,37-

2,64 (m, 3H), 2,17-2,35 (m, 2H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

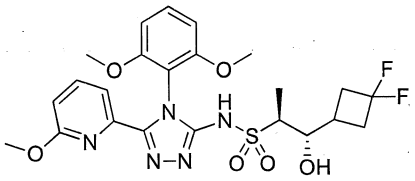
Ví dụ 721.0. Điều chế (1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.



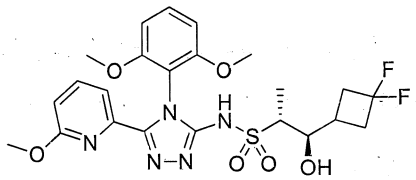
hoặc



hoặc



hoặc

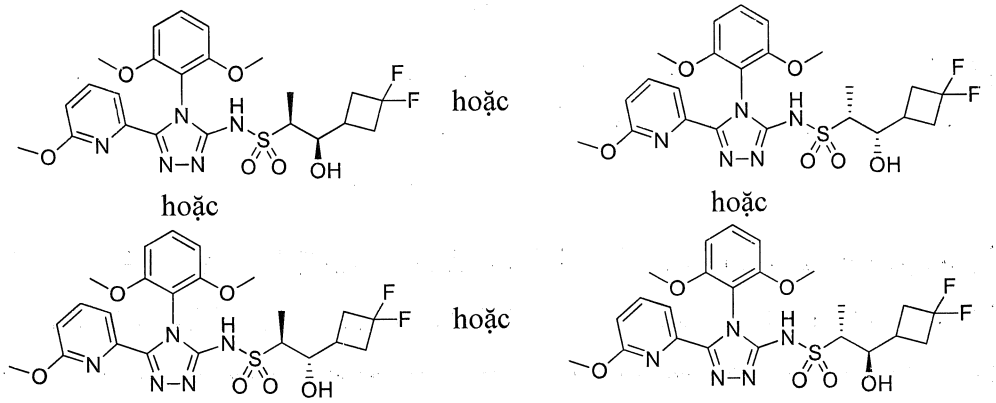


721.0

(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 721.0. Hợp chất 721.0 được điều chế từ hợp chất 720.2 theo hai bước tinh chế SFC liên tiếp dưới đây: hỗn hợp gồm các pic rửa giải ra thứ hai và thứ ba thu được theo bước tinh chế đầu tiên đối với hợp chất 720.2 đã được bộc lộ trong 720.0. Hỗn hợp gồm các pic được tinh chế tiếp theo bước tinh chế SFC thứ hai: cột OZ-H (21 x 150mm), 25% MeOH với 20mM NH_3/CO_2, 100bar (10Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm. Hợp chất 721.0 là pic được rửa giải thứ hai của bước tinh chế thứ hai. ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,75

(m, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,40 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,66-6,81 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,30-2,61 (m, 5H), 1,24 (d, *J*=7,16 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 722.0: Điều chế (1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.

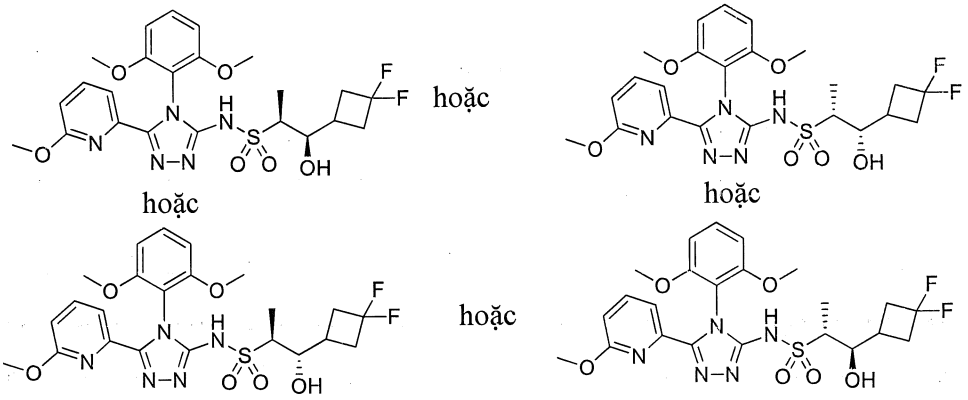


722.0

(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 722.0. Hợp chất theo Ví dụ 722.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 720.0. Hợp chất 722.0 là chất đồng phân cuối cùng rửa giải ra khi đưa hợp chất 720.2 đến điều kiện SFC đã được bộc lộ trong 720.0. ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,75 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,41 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s,

3H), 3,17 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,49 (dt, *J*=6,36, 12,61 Hz, 3H), 2,16-2,33 (m, 2H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 723.0: Điều chế (1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit.

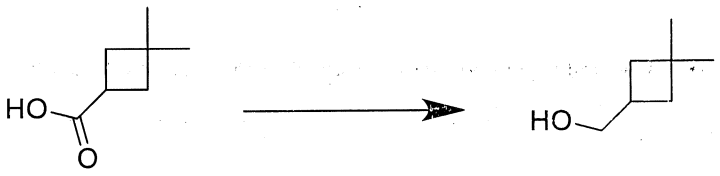


723.0

(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit và hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 723.0. Hợp chất 723.0 được điều chế từ hợp chất 720.2 theo hai bước tinh chế SFC liên tiếp dưới đây: Hỗn hợp gồm các pic rửa giải ra thứ hai và thứ ba thu được theo bước tinh chế đầu tiên đối với hợp chất 720.2 đã được bộc lộ đối với hợp chất 720.0. Hỗn hợp gồm các pic được tinh chế tiếp theo bước tinh chế SFC thứ hai: cột OZ-H (21 x 150mm), 25% MeOH với 20mM NH_3/CO_2, 100bar (10Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm. Hợp chất 723.0 là pic đầu tiên rửa giải ra từ bước tinh chế thứ hai. ^1H NMR (300MHz,CD_3OD) δ

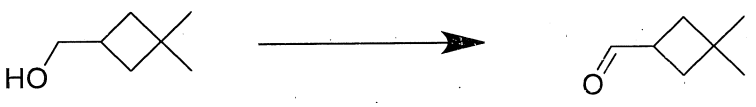
7,64-7,73 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,67-6,80 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,30-2,64 (m, 5H), 1,25 (d, *J*=7,02 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 724.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



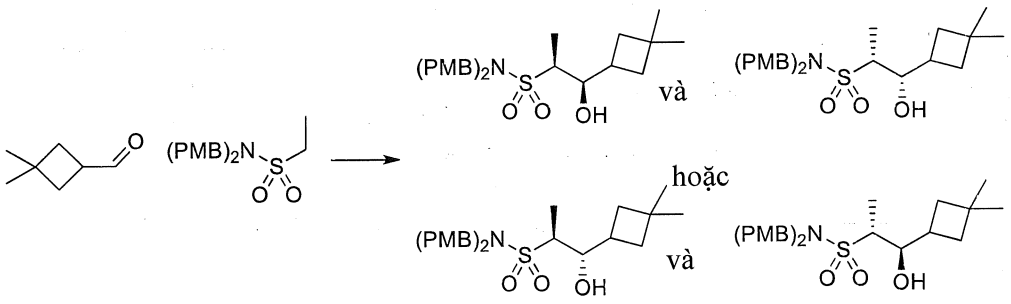
724.1

(3,3-đimetylxyclobutyl)metanol, Ví dụ 724.1. LAH (2,0M trong THF, 4,3ml, 8,60mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút vào dung dịch đã được khuấy chứa axit 3,3-đimetylxyclobutancarboxylic (1,00g, 7,80mmol, do Parkway Scientific cung cấp) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy và để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng (RT) khi loại bỏ bể làm lạnh. Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung liên tục 0,33ml nước, 0,33ml dung dịch NaOH 15%, tiếp đó là 1,0ml nước vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút và sau đó một phần của nó được cho qua khay chiết Chem Elute rửa giải bằng TBME (3 x 20ml). Phần còn lại được lọc qua giấy lọc. Lớp hữu cơ được cô một cách cẩn thận để thu được 1,16g dầu trong. Nguyên liệu này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3,58 (d, *J*=6,72 Hz, 2H), 2,34-2,53 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,52 (dd, *J*=8,77, 11,98 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).



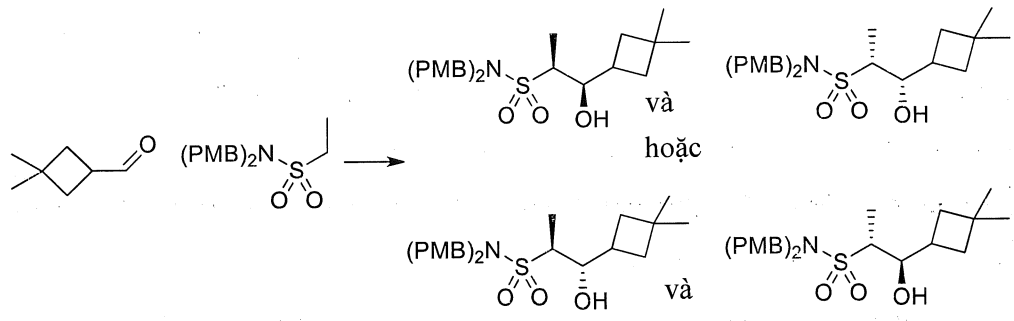
724.1 724.2

3,3-đimetylxyclobutancarbalđehyt, Ví dụ 724.2. Hợp chất này được điều chế theo cách như đã được bộc lộ đối với việc điều chế hợp chất 720.1 từ hợp chất 724.1. Nguyên liệu 724.2 thu được bằng cách đó được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế.



724.2 12.0 724.3

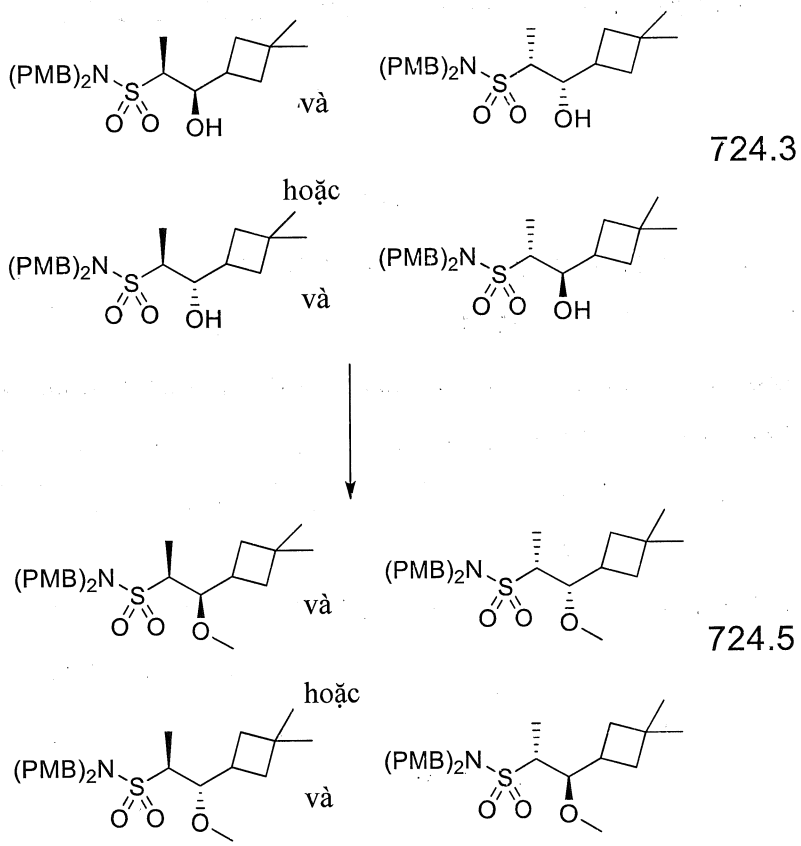
(1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.3. Hợp chất theo Ví dụ 724.3 được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 24.01 bằng cách sử dụng hợp chất theo Ví dụ 724.2, và pic đầu tiên rửa giải ra khỏi bước tinh chế tạo ra hợp chất 724.3. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,13-7,23 (m, 4H), 6,87 (d, *J*=8,62 Hz, 4H), 4,48 (d, *J*=15,20 Hz, 2H), 4,10 (d, *J*=15,35 Hz, 2H), 3,79-3,90 (m, 8H), 2,93 (t, *J*=7,31 Hz, 1H), 2,48 (dt, *J*=6,58, 8,62 Hz, 1H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,13-1,19 (m, 6H), 1,06 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 484,0 $(M+Na)^+$.



724.2 12.0 724.4

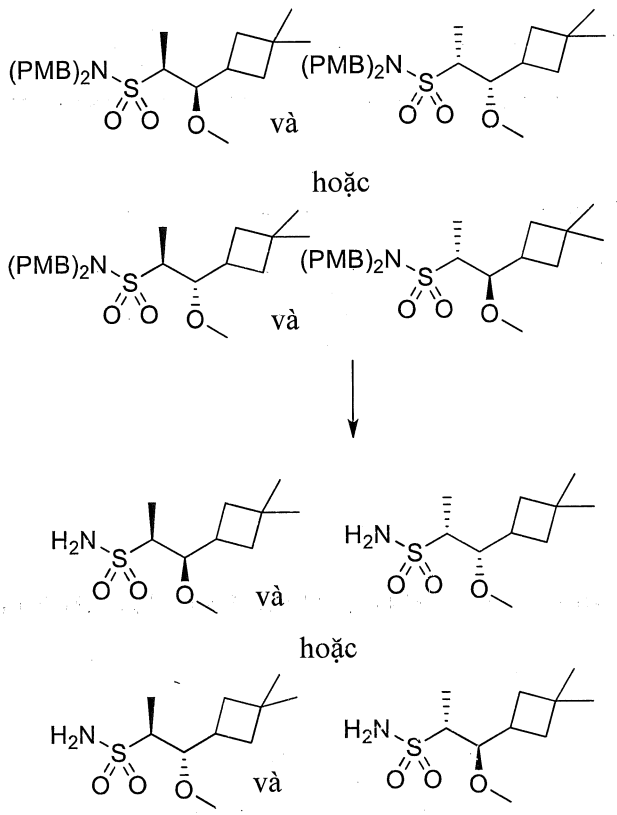
(1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxy-

benzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.4. Pic thứ hai rửa giải ra khỏi bước tinh chế hợp chất 724.3 tạo ra hợp chất 724.4. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, *J*=8,62 Hz, 4H), 6,89 (d, *J*=8,77 Hz, 4H), 4,35-4,44 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,05 (d, *J*=9,35 Hz, 1H), 3,82 (s, 7H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,24 (q, *J*=8,62 Hz, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,68 (dd, *J*=8,48, 11,25 Hz, 1H), 1,21 (d, *J*=7,16 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 484,0 $(M+Na)^+$.

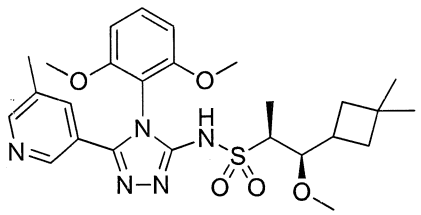
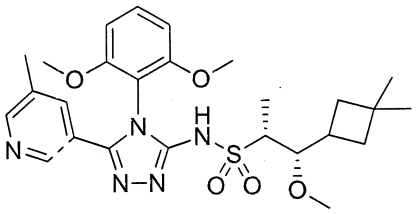


(1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.5. Hợp chất theo Ví dụ 724.5 được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 24.03 bằng cách sử dụng hợp chất 724.3. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,24 (m, 4H), 6,85-6,89 (m, 4H), 4,47 (d, *J*=15,26 Hz, 2H), 4,12 (d, *J*=15,26 Hz, 2H), 3,79-3,85 (m, 6H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (dq, *J*=3,42, 7,07 Hz, 1H), 2,63-2,73 (m, 1H), 1,80-1,87 (m,

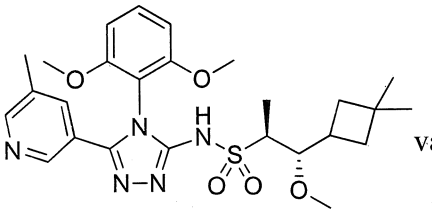
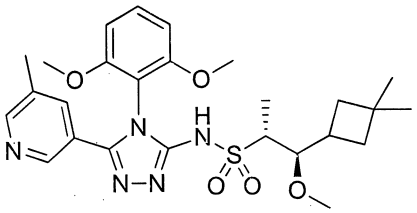
1H), 1,77 (d, *J*=9,00 Hz, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 6H), 1,03 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 498,0 $(M+Na)^+$.



(1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.6. Hợp chất theo Ví dụ 724.6 được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 24.0 bằng cách sử dụng hợp chất 724.5. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4,52-4,87 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 4H), 1,39 (d, *J*=7,16 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 258,0 $(M+Na)^+$.

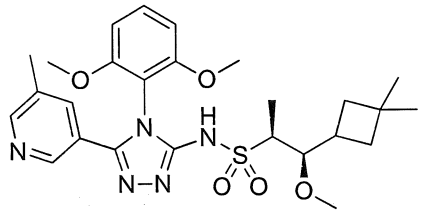
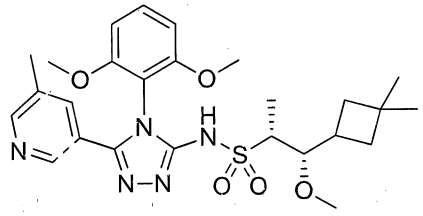

và


hoặc

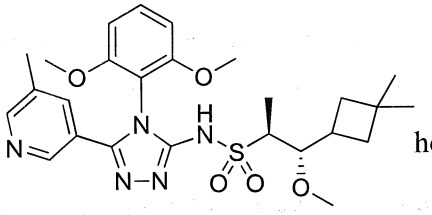
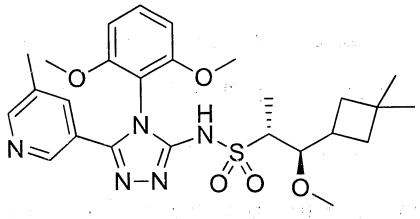

và


724.7

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.7. Hợp chất 724.7 điều chế được theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 3.11 và 724.6. LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.


hoặc


hoặc hoặc

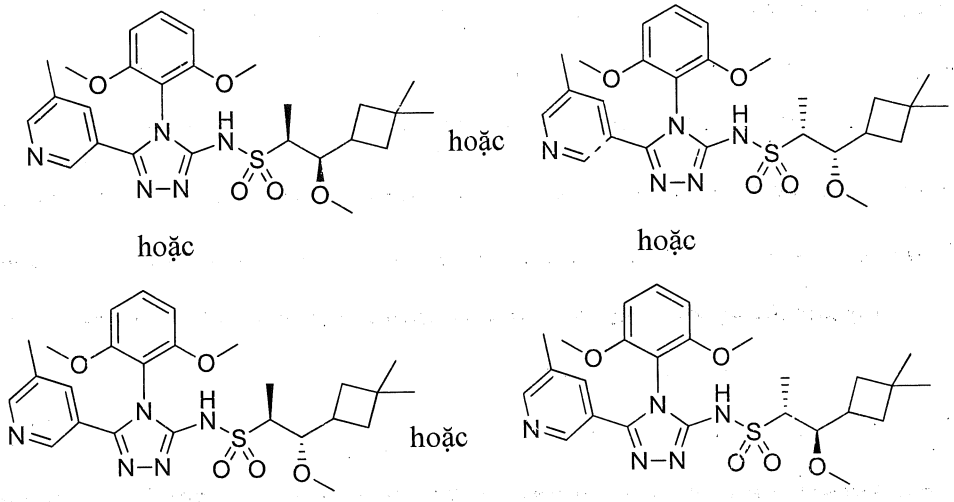

hoặc


724.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 724.0. Hợp chất nêu ở đề mục 724.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 724.7 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột AD-H (21 x 250mm), 20% đến 80% iPrOH/CO_2, 186bar (18,6Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (br. s., 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,55 Hz, 1H), 6,61 (t, *J*=7,75 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (dd, *J*=3,22, 4,38 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,62 (dt, *J*=4,46, 8,81 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,59-1,89 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=7,16 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

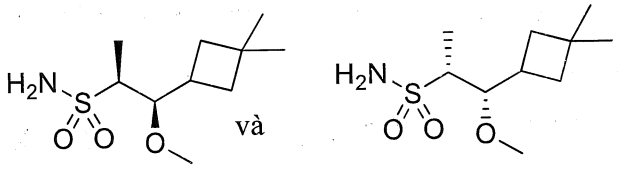
Ví dụ 725.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



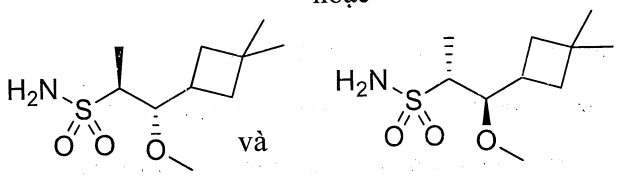
725.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 725.0. Hợp chất theo Ví dụ 725.0 là chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 724.0. Hợp chất theo Ví dụ 725.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 724.7 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 724.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,61 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,75 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,61 (t, *J*=7,75 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 2,62 (dt, *J*=4,68, 8,84 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,59-1,90 (m, 4H), 1,22 (d, *J*=7,16 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 726.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

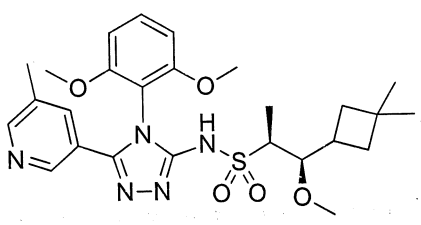
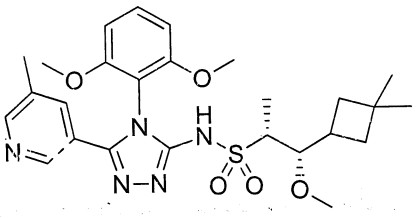


hoặc

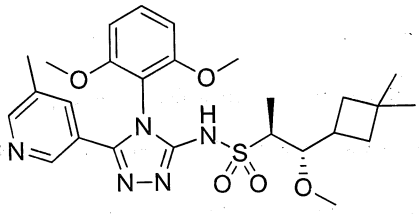
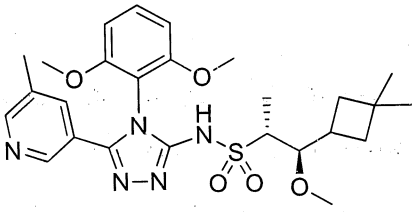


726.1

Ví dụ 726.1: (1R,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit. Hợp chất theo Ví dụ 726.1 được điều chế theo cách tương tự cách điều chế hợp chất 724.6 bằng cách sử dụng hợp chất 724.4. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (br. s., 2H), 3,93 (d, *J*=9,39 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,07 (q, *J*=6,85 Hz, 1H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,05 (t, *J*=11,54 Hz, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,35 (d, *J*=7,04 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 258,0 $(M+Na)^+$.

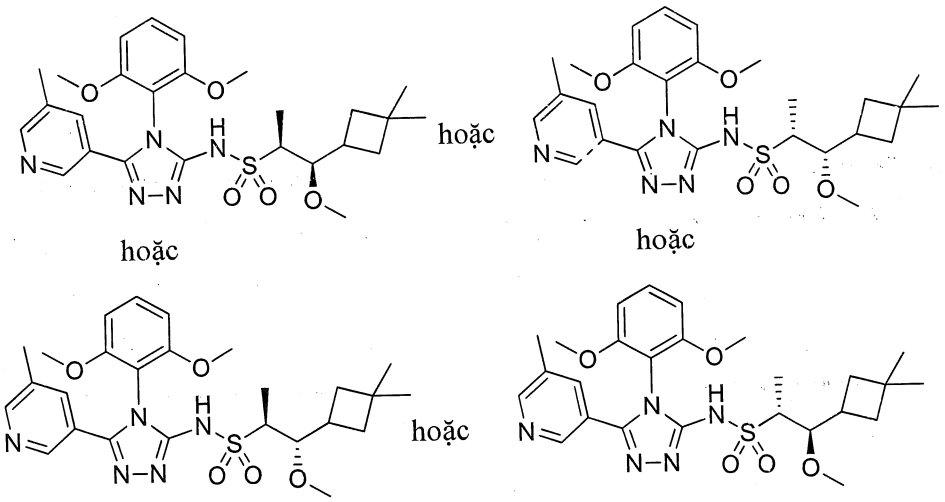

và


hoặc


và


726.2

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 726.2. Hợp chất theo Ví dụ 726.2 điều chế được theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 3.11 và 726.1. LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

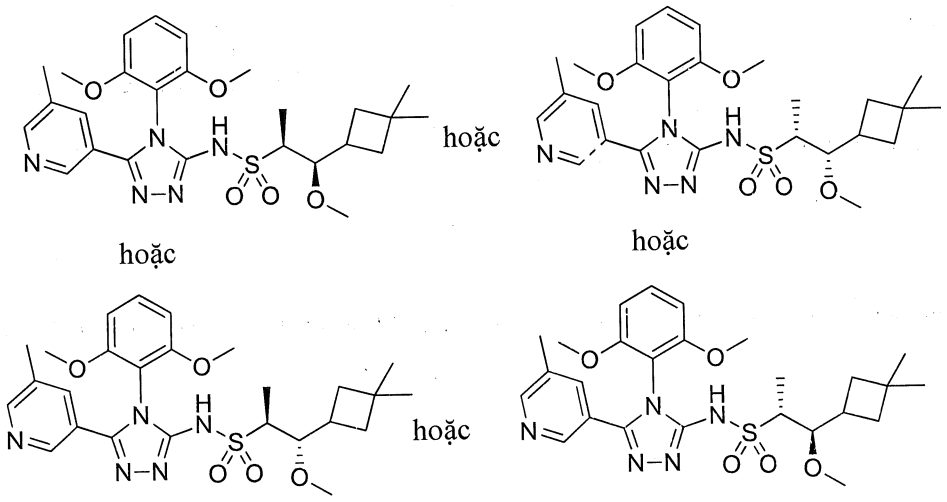


726.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 726.0. Hợp chất nêu ở đề mục 726.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 726.2 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột AD-H (21 x 250mm), 20% đến 80% iPrOH/CO_2, 186bar (18,6Mpa), 70ml/phút, bước sóng = 220nm. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,03 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,61 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,75 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,62 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J*=1,32, 8,92 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,59-1,77 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 727.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-

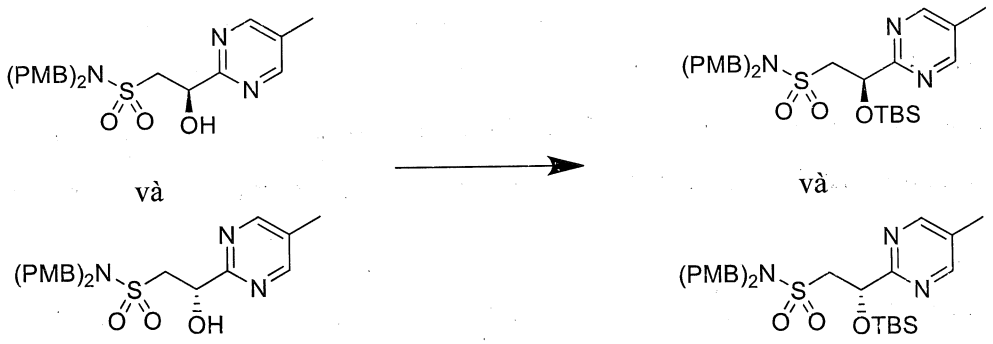
metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



727.0

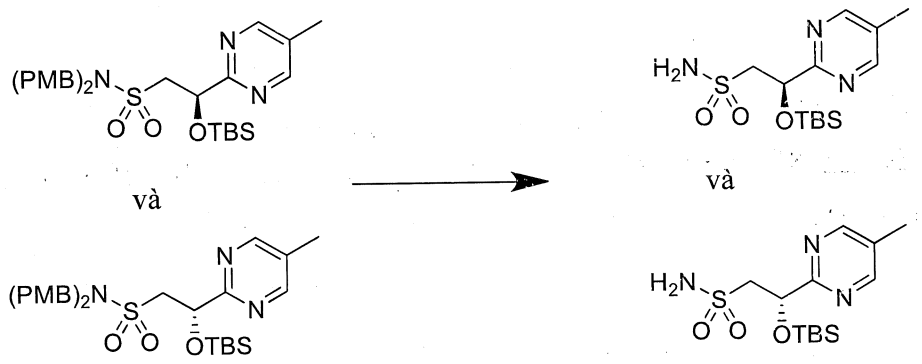
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 727.0. Hợp chất theo Ví dụ 727.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 726.0. Hợp chất theo Ví dụ 727.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 726.2 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 726.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,03 (br. s., 1H), 8,44 (d, *J*=1,46 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,90 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,55 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=8,62 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J*=1,32, 8,92 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83-2,93 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,91 (ddd, *J*=3,87, 7,64, 11,14 Hz, 1H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, *J*=7,16 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 728.0. Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit.



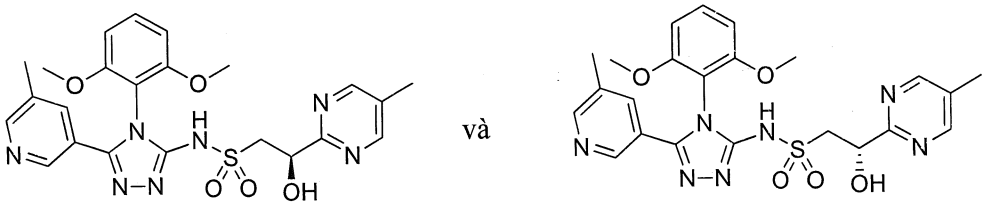
383.2 728.1

(R)-2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (R)-2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 728.1. Bình đáy tròn loại dung tích 150ml được nạp hợp chất 383.2 (0,266g, 0,58mmol) và DCM (5ml). TEA (0,100ml, 0,72mmol) được bổ sung vào và dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ 0°C. (1,1-đimetyletyl)đimetylsilyl triflometansulfonat (0,150ml, 0,653mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 1 phút và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 3 giờ, TEA (0,20ml) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt (1,1-đimetyletyl)đimetylsilyl triflometansulfonat (0,15ml) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (2 x 20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách cho qua thông qua khay chiết Chem Elute(5ml) rửa giải bằng EtOAc (2 x 10ml). Nguyên liệu hữu cơ được cô và sản phẩm tạo ra được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (25g, chất rửa giải: EtOAc trong hexan 0% đến 50%) để tạo ra hợp chất 728.1 (0,33g, hiệu suất 98%) ở dạng dầu trong. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 2H), 7,20 (d, *J*=8,77 Hz, 4H), 6,85 (d, *J*=8,62 Hz, 4H), 5,41 (dd, *J*=5,48, 6,94 Hz, 1H), 4,15-4,30 (m, 4H), 3,81 (s, 6H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,38 (dd, *J*=5,41, 13,59 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 0,80-0,89 (m, 9H), 0,12 (s, 3H), -0,06 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 572,0 $(M+H)^+$.



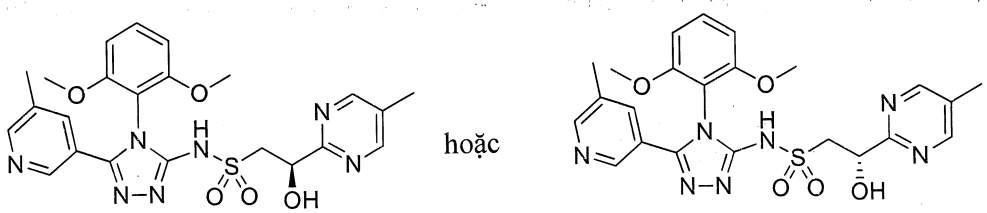
728.1 728.2

(R)-2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-2-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 728.2. Hợp chất 728.2 được điều chế theo cách tương tự cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 15.0 bằng cách sử dụng hợp chất 728.1. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 2H), 5,41-5,49 (m, 1H), 4,97-5,16 (m, 2H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,86 (d, *J*=1,32 Hz, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,06 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 332,0 $(M+H)^+$.



728.3

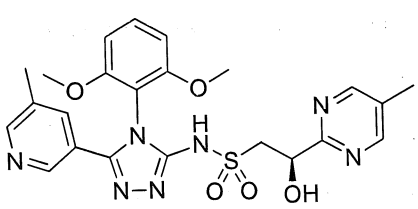
(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit và (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 728.3. Hợp chất theo Ví dụ 728.3 điều chế được theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.0, 3.11 và 728.2. Quy trình này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 728.3. LCMS-ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.



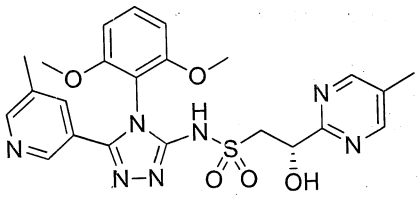
728.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 728,0. Hợp chất nêu ở đề mục 728.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 728.3 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột OZ-H (21 x 250mm), 45% MeOH/CO_2, 100bar (10Mpa), 60ml/phút, bước sóng = 220nm. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (d, *J*=1,61 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,90 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=1,10, 8,55 Hz, 2H), 5,35 (d, *J*=9,21 Hz, 1H), 4,37 (br. s., 1H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,51 (dd, *J*=9,28, 14,25 Hz, 1H), 2,32 (d, *J*=6,58 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 729.0. Điều chế (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit.



hoặc

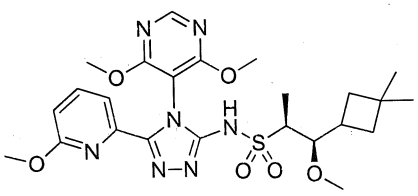
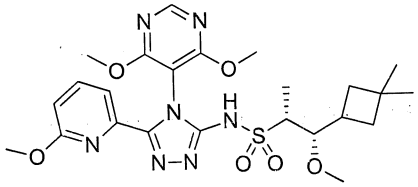
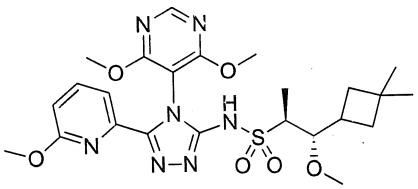
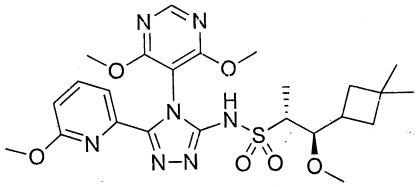


729.0

(R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit hoặc (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)etansulfonamit, Ví dụ 729.0. Hợp chất theo Ví dụ 729.0 là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo 728.0. Hợp chất theo Ví dụ 729.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 728.3 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ đối với hợp chất 728.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br. s., 1H), 8,58 (s, 2H), 8,45 (d, *J*=1,61 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,90 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,48 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=1,10, 8,55 Hz, 2H), 5,35 (d, *J*=9,21 Hz, 1H), 4,37 (br. s., 1H), 3,71-3,81 (m, 7H), 3,51 (dd, *J*=9,28, 14,25 Hz, 1H), 2,32 (d, *J*=6,58 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

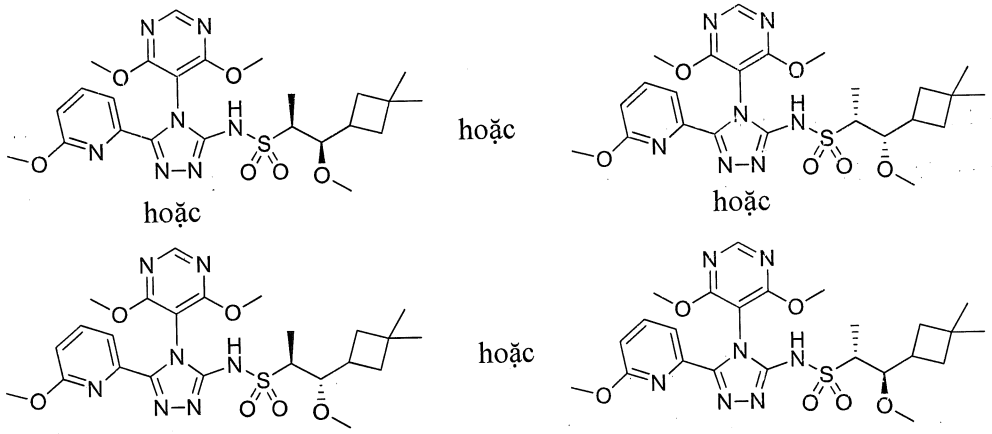
Ví dụ 730.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit

hoặc (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.


và

hoặc

và


730.1

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 730.1. Hợp chất theo Ví dụ 730.1 được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A bằng cách sử dụng các hợp chất 1.1, 3.11 và 726.1. Quy trình này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 730.1. LCMS-ESI (dương) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

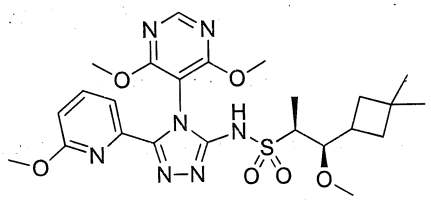


730.0

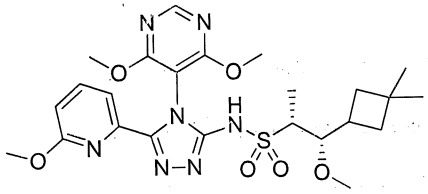
(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 730.0. Hợp chất nêu ở đề mục 730.0 là chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra khi đưa hợp chất 730.1 đến các điều kiện SFC dưới đây: cột IE (21 x 150mm), 30% MeOH với 20mM NH_3/CO_2, 70ml/phút, bước sóng = 220nm. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 (br. s., 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61-7,69 (m, 2H), 6,71-6,80 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,85 (dd, *J*=1,46, 8,92 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,91 (dd, *J*=1,53, 7,09 Hz, 1H), 2,21-2,39 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 731.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(4,6-

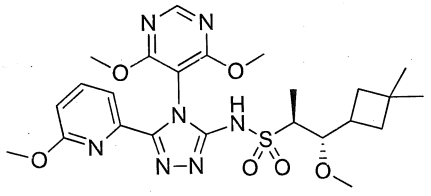
đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.



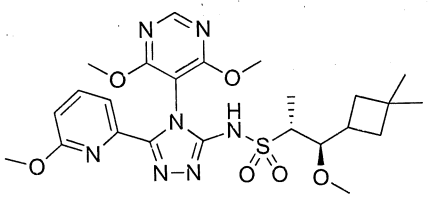
hoặc



hoặc



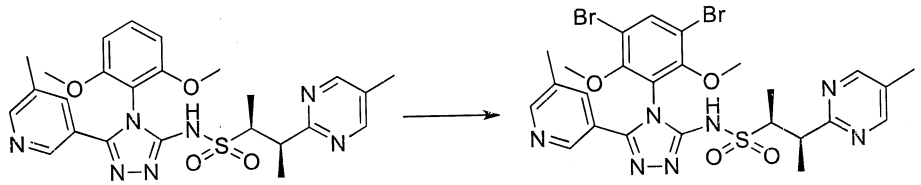
hoặc



731.0

(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 731.0. Hợp chất theo Ví dụ 731.0 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra khi đưa hợp chất 730.1 đến các điều kiện SFC đã được bộc lộ trong 730.0. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 10,99 (br. s., 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,85 (dd, *J*=1,32, 8,92 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,22-2,40 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,54 (d, *J*=9,79 Hz, 1H), 1,27 (d, *J*=7,02 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 548,0 $(M+H)^+$.

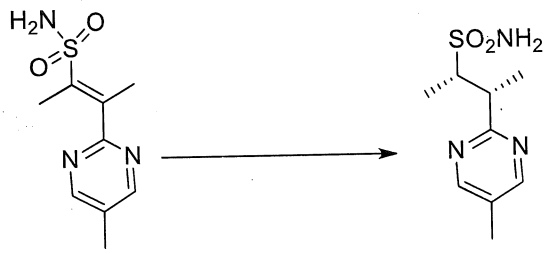
Ví dụ 732.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(3,5-đibromo-2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



263.0 732.0

(2S,3R)-N-(4-(3,5-đibromo-2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 732.0. Dung dịch không đồng nhất chứa (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 263.0) (300mg, 0,57mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung vào bình chứa NBS (436mg, 2,45mmol) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ <5°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau thời gian 19 giờ, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 20 phút, thêm NBS (421mg, 2,37mmol) được bổ sung vào thành nhiều phần để cố gắng thúc đẩy phản ứng hoàn thành. Sau khi hoàn thành việc bổ sung NBS vào, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau tổng thời gian 91 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và sau đó được rửa ba lần bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Các nước rửa chứa nước được gom và tiếp đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (0% đến 60% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và tiếp đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2S,3R)-N-(4-(3,5-đibromo-2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 732.0) ở dạng rắn màu trắng (199mg, 0,29mmol, hiệu suất 51%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,16 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). LCMS-ESI (dương) m/z: 682,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 733.0. Điều chế (2S,3R)-N-(5-(5-brompyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



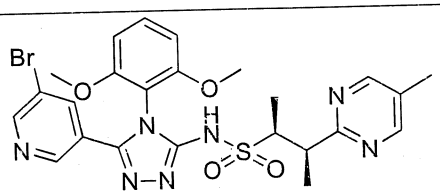
10.05 733.1

(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 733.1. Bình phản ứng chịu áp lực loại dung tích 900ml được nạp (E)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit, hợp chất theo Ví dụ 10.05 (40,00g, 0,1760mol, 1 đương lượng), kẽm triflometan sulfonat (12,79g, 0,0352mol, 0,2 đương lượng, do Aldrich cung cấp), bis(1,5-xycl-ooctađien)rođi(I) tetrafloborat (1,43g, 0,00352mol, 0,02 đương lượng, do Stream Chemicals, Inc. cung cấp), (S)-1-[(R)-2-(đi-1-naphtylphosphino)feroxenyl]-etyl-đi-tert-butylphosphin (2,60g, 0,00405mol, 0,023 đương lượng, do Solvias cung cấp) và MeOH (520ml) dưới dòng nitơ. Hỗn hợp này được sục nitơ và tiếp đó là hyđro, và hỗn hợp này được khuấy dưới áp suất 3 bar đến 4 bar hyđro (0,3MPa đến 0,4MPa) trong thời gian 20 giờ. Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) và thể hiện chuyển hóa hoàn toàn. Bình phản ứng này được sục nitơ, và huyền phù thu được cô ở nhiệt độ 35°C trong điều kiện chân không công nghiệp để tạo ra chất rắn màu cam. Chất liệu thu được bằng cách đó được trộn với EtOH (742ml), và huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C trong thời gian 40 phút. Chất rắn được lọc, rửa bằng EtOH (2 x 97ml) và làm khô ở nhiệt độ 40°C trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng (hiệu suất 85,2%, 99% dư chất đồng phân đối ảnh). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,69 (tt, J = 12,4, 4,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI, ion có điện tích dương) m/z; 230,1 $(M+H)^+$.

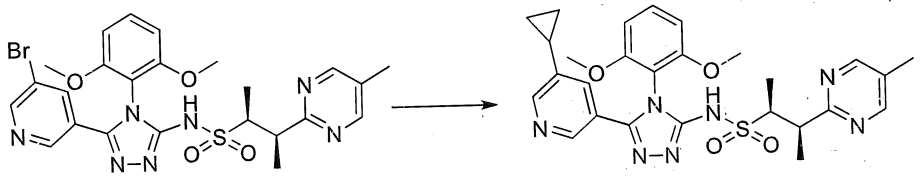
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 37

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

733.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), 5-bromnicotinohyđrazit (do Matrix Scientific cung cấp trên thị trường), 2- isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (2S,3R)-N-(5-(5-brompyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,51 (br. s., 1H), 8,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=0,7 Hz, 2H), 8,43 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,93 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=3,8, 8,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,65 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 3H), 1,24 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 588,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 734.0. Điều chế (2S,3R)-N-(5-(5-xyclopropylpyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.

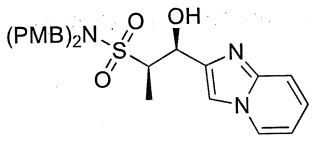


733.0 734.0

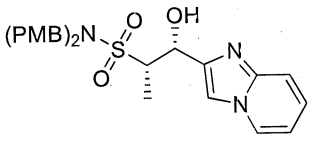
(2S,3R)-N-(5-(5-xyclopropylpyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 734.0. (2S,3R)-N-(5-(5-brompyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.0) (110mg, 0,19mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan (0,6ml) và nước (0,06ml). Tiếp đó, kali xyclopropyltrifloborat (84mg, 0,57mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II), phức với DCM (48mg, 0,06mmol),

và kali cacbonat (109mg, 0,79mmol) được bổ sung vào bình. Nitơ được sục qua hỗn hợp này trong thời gian 10 phút và sau đó hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 90°C. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nạp vào cột silicagel (20% đến 85% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (2S,3R)-N-(5-(5-xyclopropylpyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 734.0) ở dạng rắn màu nâu (63mg, 0,11mmol, hiệu suất 61%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 8,50 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,09 (t, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=2,4, 8,6 Hz, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 7H), 3,59 (dd, *J*=3,2, 6,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,24 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,48 - 0,42 (m, 2H). Phổ khối (dương) m/z: 550,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 735.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



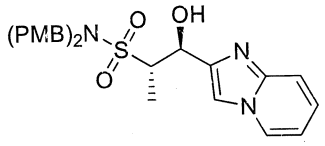
và



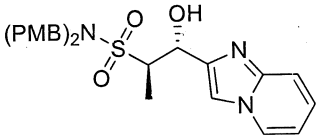
735.1

(1S,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.1. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,3ml, 3,15mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (Ví dụ 12.0) (1,0g, 2,9mmol) trong THF (9,5ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 5 phút, dung dịch chứa imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-

carbalđehyt (460mg, 3,15mmol) trong THF được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được duy trì ở nhiệt độ -78°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Sau khi chiết ba lần bằng EtOAc, các chất hữu cơ được gom và tiếp đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn màu nâu sẫm được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 60% (EtOAc: EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong heptan để tạo ra các hợp chất sau (theo thứ tự ra khỏi cột): (1S,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.1 (0,5g, 1,01mmol, hiệu suất 35%).

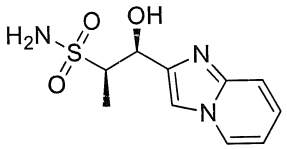


và

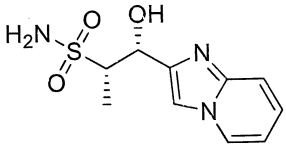


735.2

(1S,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.2. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 735.1 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 735.2 (0,39g, 0,79mmol, hiệu suất 28%).



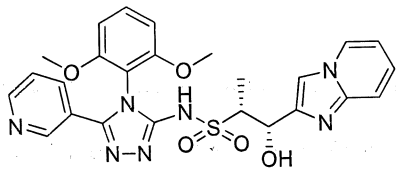
và



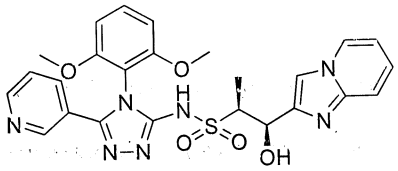
735.3

(1S,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R-,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.3. DCM (5ml) được bổ sung vào bình chứa (1S,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-

N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 735.1) (1,01g, 2,02mmol). Tiếp đó, anisol (0,9ml, 8,15mmol) được bổ sung vào. Dung dịch không đồng nhất này được khuấy ở nhiệt độ 23°C. Sau thời gian 2 phút, TFA (5,3ml, 69mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ 23°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau thời gian 19 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn màu vàng nhạt được xác định là các muối TFA của (1S,2R)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 735.3, 746mg, 2,02mmol, hiệu suất 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế. Phổ khối (dương) m/z: 256,2 $(M+H)^+$.

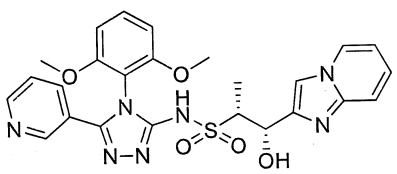


và

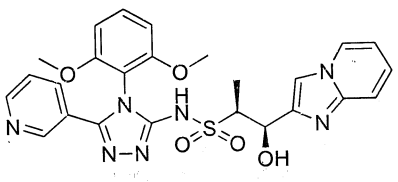


735.4

(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]-pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.4. Hợp chất nêu ở đề mục 735.4 được điều chế từ hợp chất 735.3 (746mg, 2,02mmol), bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ A. Việc điều chế này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 735.4 (100mg, 0,19mmol) ở dạng màng màu vàng nhạt. Phổ khối (dương) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.



hoặc

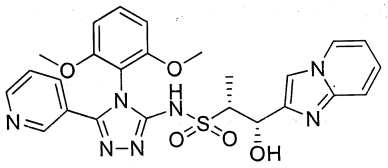


735.0

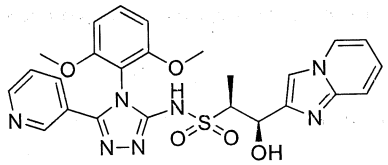
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 735.0. Bước tinh chế hợp chất theo Ví dụ

735.4 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 735.0 ở dạng chất đồng phân thứ nhất rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: AD-H (2 x 25cm) 45% isopropanol (0,2% DEA)/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. Phun: 0,5ml, 10mg/ml, dung dịch MeOH chứa hợp chất theo Ví dụ 735.4. (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1-R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(i-miđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,68 - 8,51 (m, 2H), 8,40 (td, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 7,85 (td, *J*=1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,30 (ddd, *J*=1,3, 6,7, 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dt, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,63 (dd, *J*=1,1, 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 736.0: Điều chế (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

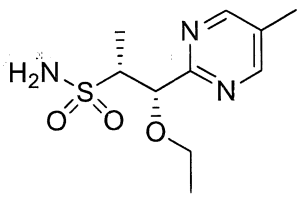


736.0

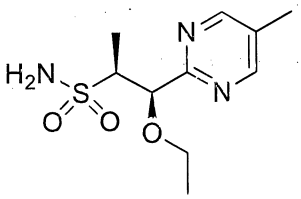
(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 736.0. Bước tinh chế hợp chất theo Ví dụ 735.4 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 736.0 ở dạng chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: AD-H (2 x 25cm) 45% isopropanol (0,2% DEA)/CO_2, 100bar (10,0Mpa) 60ml/phút, 220nm. Phun: 0,5ml, 10mg/ml, dung dịch MeOH chứa hợp chất theo Ví dụ 735.4. (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,65 - 8,53 (m, 2H), 8,39 (td, *J*=1,2, 6,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 - 7,39

(m, 3H), 7,28 (ddd, *J*=1,2, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 6,89 (dt, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 5,62 (dd, *J*=1,1, 1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 3H), 3,63 (dq, *J*=1,8, 7,0 Hz, 1H), 1,22 - 1,17 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 536,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 737.0: Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

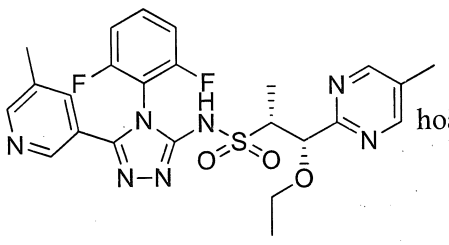


hoặc

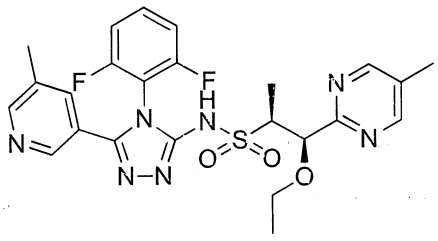


737.1

(1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 737.1. Bước tinh chế hợp chất theo Ví dụ 15.0 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 737.1 là chất đồng phân thứ hai rửa giải ra trong các điều kiện SFC dưới đây: AD-H (250 x 21cm) 12% EtOH /CO_2, áp suất đầu nạp nằm trong khoảng từ 165bar (16,5MPa) đến 172bar (17,2MPa), 70ml/phút, 220nm. (1S,2R)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S)-1-etoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 737.1) ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,60 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 1H), 3,61 - 3,37 (m, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 260,1 $(M+H)^+$.



hoặc

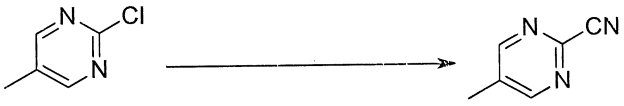


737.0

(1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit hoặc (1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyri-

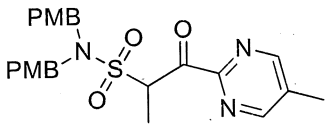
miđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 737.0. Hợp chất nêu ở đề mục 737.0 được điều chế từ hợp chất 737.1 (207mg, 0,8mmol), bằng cách áp dụng các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ A. Việc điều chế này tạo ra hợp chất theo Ví dụ 737.0 (35mg, 0,07mmol) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,72 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 8,53 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (dt, *J*=4,3, 8,9 Hz, 2H), 4,96 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,25 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,17 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, *J*=6,9 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 530,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 738.0: Điều chế (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



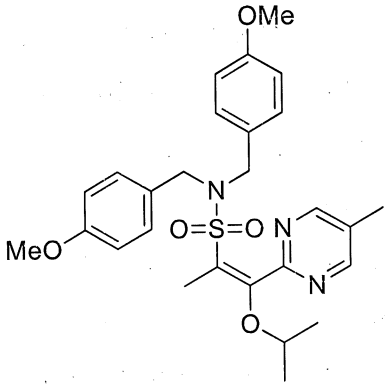
738.1

5-metylpyrimiđin-2-carbonitril, Ví dụ 738.1. Dung dịch chứa 2-clo-5-metylpyrimiđin (500g, 3889mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5000ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 20 phút và sau đó dppf (108g, 194mmol, 0,05 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (178g, 194mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. $Zn(CN)_2$ (685g, 5834mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (5000ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite®. Dịch lọc được pha loãng bằng nước (4000ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 4000ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4000ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm ban đầu mà được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (60 đến 120 mesh) và 0% đến 10% EtOAc trong hexan để thu được Ví dụ 738.1 (330g, 71%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).



738.2

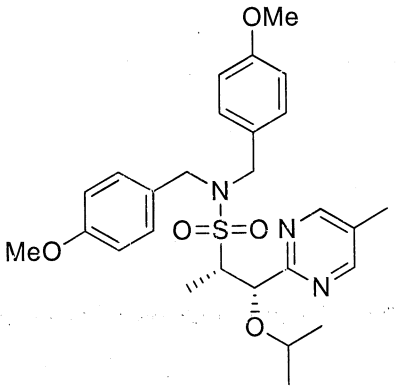
N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 738.2. Isopropylmagie clorua (420ml, 839mmol, 2,0 đương lượng, 2,0M trong đietyl ete) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 12.0 (293g, 839mmol, 2,0 đương lượng) trong THF (2000ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 giờ. 5-metylpyrimiđin-2-carbonitril (738.1, 50g, 420mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (100ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch HCl 1,5N (500ml), nước (2000ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 1000ml), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500ml), làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất ban đầu mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (100 đến 200 mesh) và 0% đến 50% EtOAc trong hexan làm chất rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 738.2 (60g, hiệu suất 30%) ở dạng lỏng màu nâu. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 4H), 6,85 – 6,80 (m, 4H), 4,34 – 4,18 (m, 5H), 3,71 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI ion +) m/z: $(M+H)^+$: 470,0.



738.3

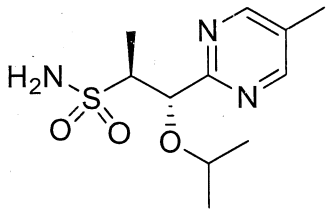
(E)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)prop-1-en-2-sulfonamit, Ví dụ 738.3. 2-iođopropan (129ml, 1278mmol, 5,0 đương lượng) và kali cacbonat (70,6g, 511mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 738.2 (120g, 256mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (1200ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (1000ml), khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 1000ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1000ml), làm khô

trên Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (100 đến 200 mesh) và 0% đến 50% EtOAc trong hexan làm chất rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 738.3 (75g, hiệu suất 57,4%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,73 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 3,71 – 3,67 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,19 – 1,16 (m, 6H). MS (ESI ion +) m/z: $(M+H)^+$: 512,1



738.4

(1S,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit, Ví dụ 738.4. Kẽm triflat (256g, 704mmol, 2,0 đương lượng) và (S)-RuCl[(p-cymene(BINAP)]Cl (6,54g,7,04mmol, 0,02 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 738.3 (180g, 352mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (1800ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện áp suất H_2 (60 psi) trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm ban đầu mà được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (60 đến 120 mesh) và 0% đến 50% EtOAc trong DCM làm chất rửa giải để thu được hợp chất theo Ví dụ 738.4 (140g, 77 %, 92% dư chất đồng phân đối ảnh) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 4H), 6,95 – 6,75 (m, 4H), 4,82 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 3,82 (qd, J = 8,5, 7,9, 6,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,12 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 3H), 1,02 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 3H), 0,96 (dd, J = 6,3, 1,8 Hz, 3H). MS (ESI ion +) m/z: $(M+H)^+$: 514,2.



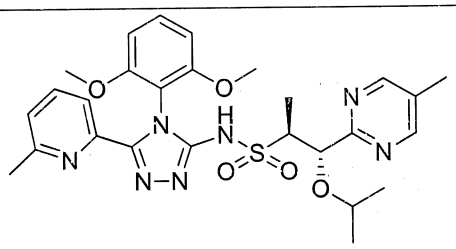
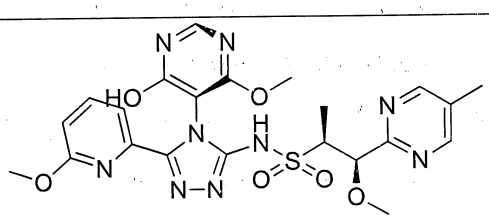
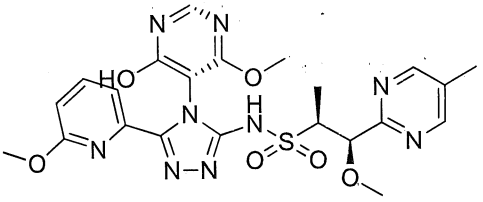
738.5

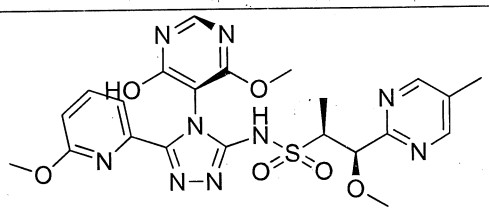
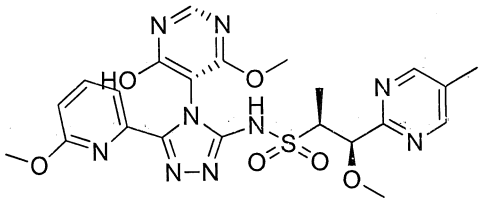
(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 738.5. TFA (250ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất theo Ví dụ 738.4 (140,0g, 273mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (500ml). Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra nguyên liệu ban đầu mà được hòa tan trong DCM (1000ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (1000ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm ban đầu mà được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (60 đến 120 mesh) và 0% đến 2% MeOH trong DCM tạo ra hợp chất theo Ví dụ 738.5 (72g, hiệu suất 97%, 90% dư chất đồng phân đối ảnh) ở dạng rắn màu trắng đục. Hợp chất theo Ví dụ 738.5 (72g, 90% dư chất đồng phân đối ảnh) được tạo huyền phù trong isopropanol (500ml) và làm tăng nhiệt độ đến 70°C cho đến khi hỗn hợp này trở nên đồng nhất. Sau khi dung dịch này trở nên đồng nhất, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn màu trắng thu được bằng cách đó được lọc, sấy khô trong chân không để thu được hợp chất-6 (30g, lượng dư chất đồng phân đối ảnh >99%). Nước cái được cô, và chất rắn thu được được kết tinh lại vẫn theo cùng một quy trình. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,68 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,48 (ddd, J = 9,7, 7,4, 4,9 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,13 (dd, J = 6,1, 2,5 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 7,1, 2,5 Hz, 3H), 0,88 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 3H). MS (ESI ion +) m/z: [M+1]: 274,1.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 38

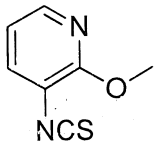
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

738.0	(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit, Ví dụ 738.5 6-metyl-picolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0)	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,72 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,99 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.
739.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (do Milestone Pharmatech cung cấp trên thị trường), 5-is-othioxyanato-4,6-đi-metoxypyrimiđin (Ví dụ 1.8). Hỗn hợp chất đồng phân lập thể	 hoặc  (1R,2S, M)-N-(4-(4-hyđroxy-6-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S, P)-

	quay được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế dưới đây: Cột: IC (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 55:45 A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 55ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để phân phối pic rửa giải ra thứ hai.	N-(4-(4-hyđroxy-6-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (br. s., 1H), 13,12 (br. s., 1H), 8,65 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (dd, *J*=7,5, 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=0,8, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*=0,6, 8,3 Hz, 1H), 4,82 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 544,0 $(M+H)^+$.
740.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-car boxylic (do Milestone Pharmatech cung cấp trên thị trường), 5-is-othioxyanato-4,6-đi-metoxypyrimiđin (Ví dụ 1.8) Hỗn hợp chất đồng phân lập thể quay được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: IC (2 x 25cm)	 hoặc  (1R,2S, M)-N-(4-(4-hyđroxy-6-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2S, P)-N-(4-(4-hyđroxy-6-metoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (br. s., 1H), 13,21 – 13,02 (m, 1H), 8,65 (d, *J*=0,6 Hz,

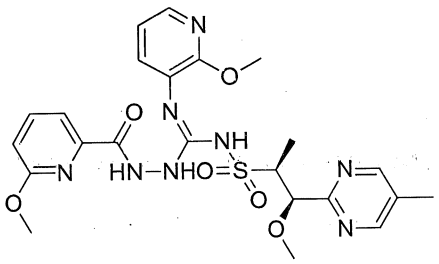
	Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 55:45 A: CO_2 lỏng, B: MeOH, Lưu tốc: 55ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để phân phối pic 1.	2H), 8,35 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,62 (dd, *J*=0,6, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,87 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 544,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 741.0: Điều chế (1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.



741.1

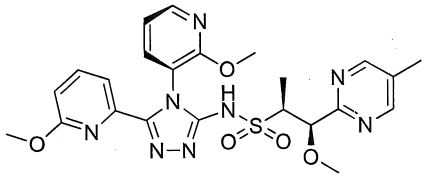
3-Isothioxyanato-2-metoxypyriđin, Ví dụ 741.1. vào bình chứa 1,1'-thiocarbonyldi-2(1h)-pyriđon (2,58g, 11,1mmol) trong DCM khan (20ml) được bổ sung dung dịch chứa 3-amino-2-metoxypyriđin (1,24g, 10,0mmol) trong DCM khan (20ml) ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 20 phút. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm đến thể tích ~10ml. Tiếp đó, nó được nạp vào cột silicagel (0% đến 30% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất lỏng không màu là 3-isothioxyanato-2-metoxypyriđin (Ví dụ 741.1) (1,34g, 8,0mmol, hiệu suất 80%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,03 (tdd, *J*=1,2, 5,0, 7,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 167,1 $(M+H)^+$.



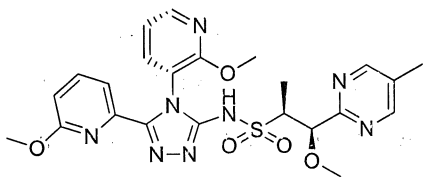
741.2

(Z)-N-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)-N'-(2-metoxypyriđin-3-yl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 741.2. ACN (4ml) được bổ sung vào bình chứa chất trung gian 14.0 (253mg, 1,03mmol). Sau thời gian 10 phút, hợp chất theo Ví dụ 741.1 (188mg, 1,13mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá, và sau đó xezi cacbonat (439mg, 1,35mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Sau khi hoàn thành việc bổ sung xezi cacbonat, hỗn hợp này được để ấm đến 23°C. Sau thời gian 19 giờ, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 20 phút, hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (174mg, 1,04mmol) và tiếp đó là nitrat bạc (365mg, 2,15mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Đây là phản ứng tỏa nhiệt, và hỗn hợp phản ứng trở thành màu cam sáng và sau đó là màu nâu sẫm khi được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được để ấm đến 23°C. Sau thời gian 25 phút, hỗn hợp này được nạp thẳng vào cột Biotage SNAP Ultra và tinh chế (25% đến 90% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra bọt màu trắng là (Z)-N-(((1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-metoxypicolinoyl)-N'-(2-metoxypyriđin-3-yl)hyđrazincarboximiđamit (Ví dụ 741.2) (471,0mg, 0,865mmol, hiệu suất 84%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 545,0 $(M+H)^+$.

và



và

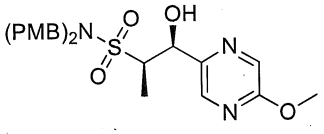


741.0

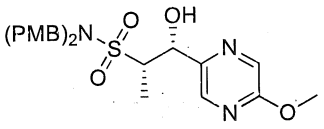
(1R,2S,P)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S, M)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, Ví dụ 741. Dung dịch NaOH 1,0 N (1,1ml, 1,1mmol) được bổ sung một cách cẩn thận vào bình chứa hợp chất theo Ví dụ 741.2 (471mg, 0,86mmol) trong isopropanol (2ml) và nước (1ml) và nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung NaOH 1N vào, hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng trước ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 8 ngày, hỗn

hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh một cách cẩn thận đến độ pH ~7 bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 1N vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom và sau đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn được nạp vào cột silicagel Biotage Snap Ultra (25% đến 75% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra màng mà được nghiền cùng với EtOH để tạo ra chất rắn màu trắng là (1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4-(2-metoxypyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 741.0) (223mg, 0,423mmol, hiệu suất 49,0%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 - 13,33 (m, 1H), 8,65 (dd, *J*=0,7, 3,0 Hz, 2H), 8,27 (ddd, *J*=1,7, 5,1, 10,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 7,64 (ddd, *J*=0,7, 2,0, 7,4 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J*=5,0, 7,6, 17,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 4,84 (dd, *J*=3,3, 15,8 Hz, 1H), 3,72 (d, *J*=3,9 Hz, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 3,04 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,22 - 1,10 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 527,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 742.0: Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit.



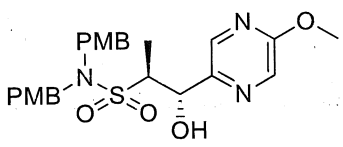
và



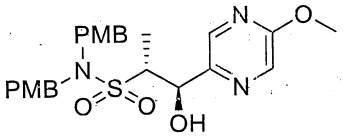
742.1

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.1. Dung dịch n-butyllithi, (2,5M trong hexan, 3,8ml, 9,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa N,N-bis(4-

metoxybenzyl)etansulfonamit (Ví dụ 12.0) (3,0g, 8,6mmol) trong THF (43ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 5 phút, dung dịch chứa 5-metoxypyrazin-2-carboxaldehyt (1,19g, 8,6mmol) trong THF khan (14ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được duy trì ở nhiệt độ -78°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI . Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Sau khi chiết ba lần bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được gom và tiếp đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn màu nâu sẫm được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 20% đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra các hợp chất dưới đây (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 742.1) (1,98g, 4,06mmol, hiệu suất 47%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. Phổ khối (dương) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.

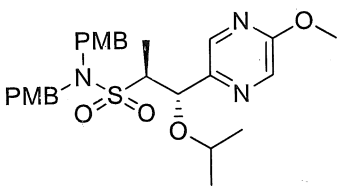


và

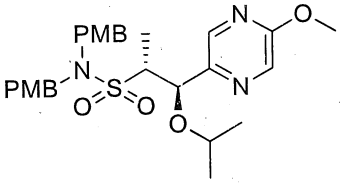


742.2

(1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.2. Việc tiếp tục rửa giải bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 742.1 tạo ra hợp chất 742.2 (0,83g, 1,70mmol, hiệu suất 20%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. Phổ khối (dương) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.



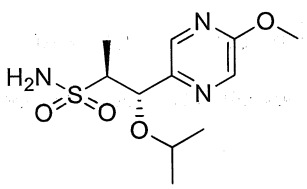
và



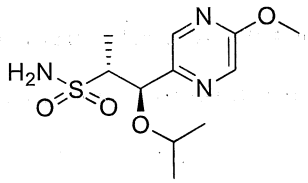
742.3

(1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.3. Bạc(I) oxit (1,9g, 8,3mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào bình chứa (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-

metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 742.2, 2,00g, 4,12mmol) và isopropyl iođua (5,8ml, 58mmol) trong toluen khan (16ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung bạc oxit, hỗn hợp phản ứng được tránh ánh sáng và làm tăng nhiệt độ đến 70°C. Sau thời gian 24 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua bộ lọc dùng một lần Chemglass mà được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên cột silicagel (0% đến 50% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra gôm màu vàng sẫm là (1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.3 (776mg, 1,47mmol, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 4H), 6,89 - 6,84 (m, 4H), 4,81 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 4,15 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 - 3,70 (m, 7H), 3,39 (quin, *J*=6,1 Hz, 1H), 1,13 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 530,0 $(M+H)^+$.



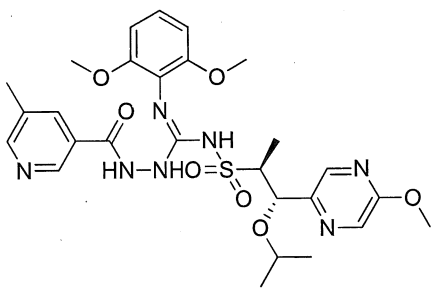
và



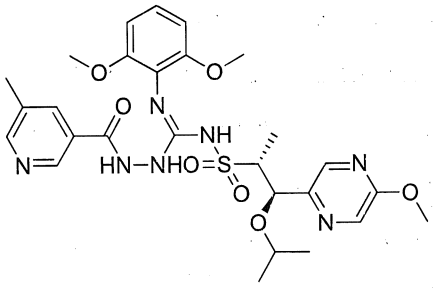
742.4

(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và triệt quang (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.4. Anisol (0,64ml, 5,86mmol) được bổ sung vào bình chứa (1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1- isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 742.3, 776mg, 1,46mmol) và DCM (3,6ml). Dung dịch đồng nhất được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, TFA (3,6ml, 47mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TFA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 20 giờ, dung dịch phản ứng màu hơi nâu được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (5% đến 75% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng đục là (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và

(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 742.4) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 290,0 $(M+H)^+$.



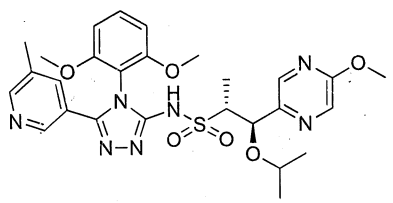
và



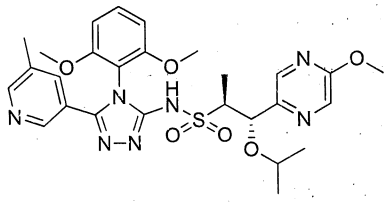
742.5

(Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit (Ví dụ 742.5). ACN (4,1ml) được bổ sung vào bình chứa (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.4 (302mg, 1,04mmol). Sau thời gian 10 phút, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen, Chất trung gian 1.0 (207mg, 1,06mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá và sau đó xezi cacbonat (444mg, 1,36mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào dung dịch đồng nhất. Sau khi hoàn thành việc bổ sung xezi cacbonat, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 19 giờ, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 20 phút, hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (161mg, 1,06mmol) và tiếp đó là nitrat bạc (388mg, 2,28mmol) được bổ sung vào một cách cẩn thận thành nhiều phần. Đây là phản ứng tỏa nhiệt mà trở thành màu cam sáng và sau đó chuyển thành màu nâu sẫm khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau 25 phút nữa, hỗn hợp này được nạp thẳng vào cột Biotage SNAP Ultra và tinh chế (25% đến 90% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra màng màu hồng nhạt là (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 742.5 (361,5mg,

0,601mmol, hiệu suất 57,5%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 602,0 $(M+H)^+$.



và

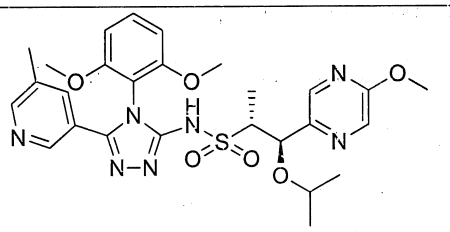
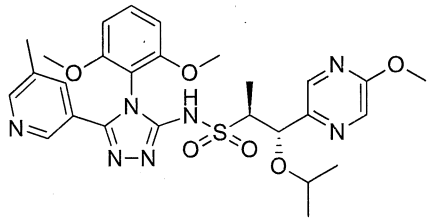


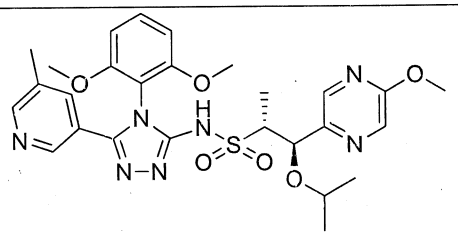
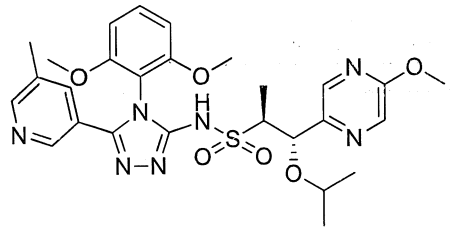
742.6

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.6. Dung dịch NaOH 1,0N (0,73ml, 0,73mmol) được bổ sung nhỏ giọt cẩn thận vào bình chứa (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit và (Z)-N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 742.5 (361mg, 0,60mmol) trong isopropanol (1,6ml) và nước (0,8ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung 1N NaOH vào, hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng trước ở nhiệt độ 80°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau thời gian 23 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nó được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh một cách cẩn thận bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 1N đến độ pH ~ 7. Hỗn hợp phản ứng được chiết ba lần bằng DCM. Các chất hữu cơ được gom và sau đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn được nạp vào cột silicagel Biotage Snap Ultra (15% đến 60% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 742.6 (137mg, 0,23mmol, hiệu suất 39%) ở dạng bọt màu trắng. Phổ khối (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

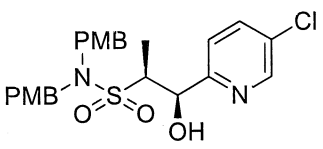
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tinh chế theo quy trình đã được bộc lộ.

Bảng 39

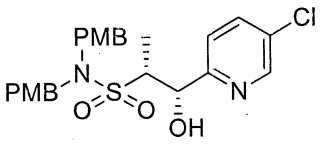
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
742.0	Hợp chất theo Ví dụ 742.6 được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: AD-H (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 70:30 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH, Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để tạo ra pic 1.	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 2H), 7,69 (dt, *J*=0,7, 2,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

743.0	Hợp chất theo Ví dụ 742.6 được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: AD-H (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 70:30 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH, Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để phân phối pic rửa giải ra thứ hai.	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (br. s., 1H), 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 - 1,13 (m, 3H), 1,11 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 584,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 744.0: Điều chế (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit.

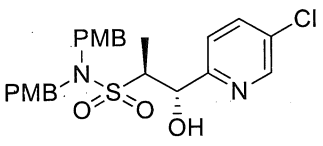


và

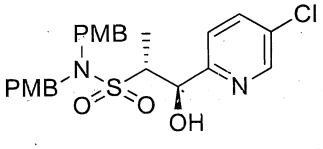


744.1

(1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 744.1. Dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 4,4ml, 10,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (Ví dụ 12.0) (3,46g, 9,90mmol) trong THF (49ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau thời gian 5 phút, dung dịch chứa 5-clo-2-pyriđincarbalđehyt (1,4g, 9,9mmol) trong THF khan (16,5ml) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được duy trì ở nhiệt độ -78°C và được kiểm soát bằng LCMS-ESI. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Sau khi chiết ba lần bằng EtOAc, các chất hữu cơ được gom và sau đó được làm khô trên khan magie sulfat. Sau khi lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn màu nâu sẫm được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1 để tạo ra (1R,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.1) (3,16g, 6,44mmol, hiệu suất 65,0%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. Phổ khối (dương) m/z: 491,1 $(M+H)^+$.

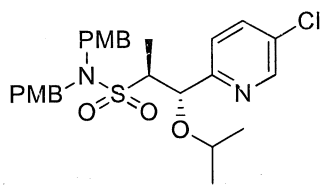


và

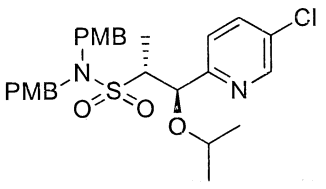


744.2

(1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 744.2. Việc tiếp tục rửa giải bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 744.1 tạo ra (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.2). (1,54g, 3,14mmol, hiệu suất 31,7 %) ở dạng rắn màu vàng nhạt. Phổ khối (dương) m/z: 491,0 $(M+H)^+$.

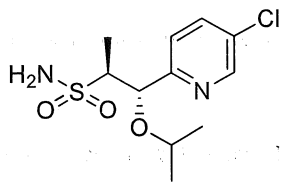


và

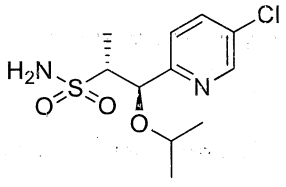


744.3

(1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-propan-2-sulfonamit, Ví dụ 744.3. Bạc(I) oxit (1,57g, 6,77mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào bình chứa (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit, (Ví dụ 744.2, 1,6g, 3,3mmol) và iso-propyl iođua (4,6ml, 46mmol) trong toluen khan (13ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung bạc oxit, hỗn hợp phản ứng được tránh ánh sáng và làm tăng nhiệt độ đến 70°C. Sau thời gian 24 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được lọc qua bộ lọc dùng một lần Chemglass mà được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (0% đến 50% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và tiếp đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra gôm màu vàng sẫm là (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopr-opoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.3) (660,3mg, 1,239mmol, hiệu suất 38,0%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, *J*=0,6, 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J*=2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 4H), 6,89 - 6,85 (m, 4H), 4,77 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,37 (td, *J*=6,1, 12,2 Hz, 1H), 1,12 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,01 (m, 6H). Phổ khối (dương) m/z: 533,0 $(M+H)^+$.



và



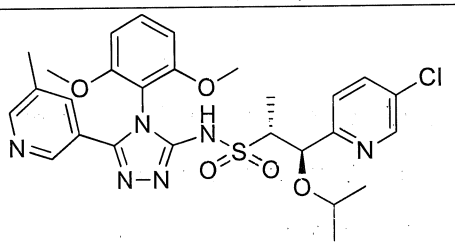
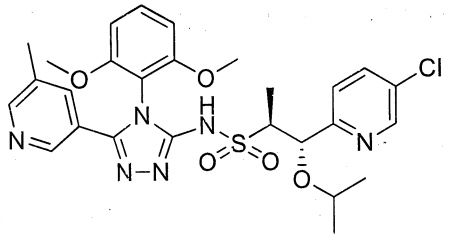
744.4

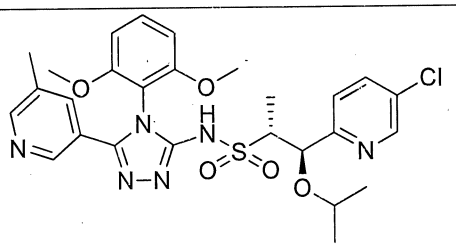
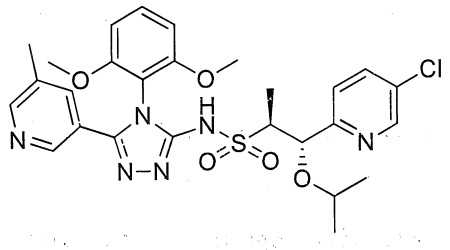
(1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 744.4. Anisol (0,54ml,

4,94mmol) được bổ sung vào bình chứa (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.3, 660mg, 1,24mmol) và DCM (3,1ml). Dung dịch đồng nhất được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, TFA (3,2ml, 41mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TFA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 20 giờ, dung dịch phản ứng màu hơi nâu được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (10% đến 40% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu vàng nhạt là (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.4, 312,6mg, 1,07mmol, hiệu suất 86%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 293,0 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

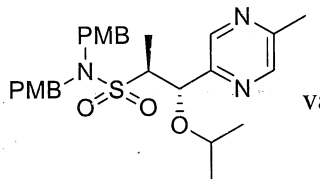
Bảng 40

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
744.0	1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.4), hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn	 hoặc  (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc

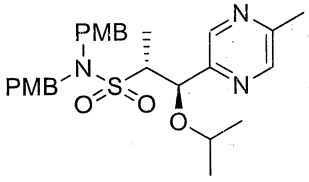
	hợp triệt quang được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: AD-H (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 65:35 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH, Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để phân phối pic 1.	(1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 4,70 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,02 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,85 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 587,0 $(M+H)^+$.
745.0	1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 744.4), hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn hợp triệt quang được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: AD-	 hoặc  (1R,2R)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

	H (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 65:35 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH, Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, 100bar (10,0Mpa) áp suất đầu nạp để phân phối pic rửa giải ra thứ hai.	isopropoxypropan-2-sulfonamit. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=2,5, 8,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,70 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,02 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,85 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 587,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 746.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



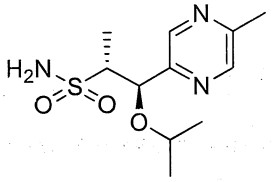
và



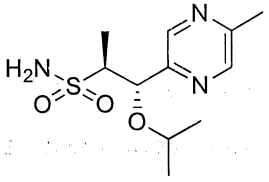
746.1

(1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 746.1. Bạc(I) oxit (4,17g, 18,0mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào bình chứa (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (4,16g, 8,81mmol) và isopropyl iođua (12,3ml, 123mmol) trong toluen khan (35ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung bạc oxit, hỗn hợp phản ứng được tránh ánh sáng và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ bên trong 72°C. Sau thời gian 60 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua bộ lọc dùng một lần Chemglass mà được rửa bằng EtOAc.

Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn màu nâu sẫm được nạp vào cột silicagel (10% đến 55% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.1, 1,52g, 2,97mmol, hiệu suất 34%) ở dạng dầu màu nâu sẫm mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 4H), 6,89 - 6,85 (m, 4H), 4,81 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 7H), 3,39 (quin, *J*=6,1 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,99 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 514,0 $(M+H)^+$.

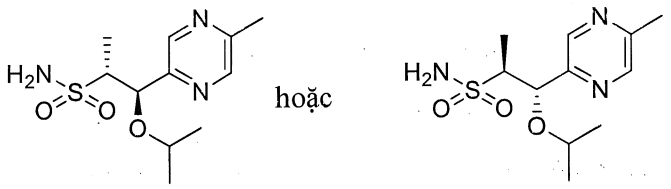


và



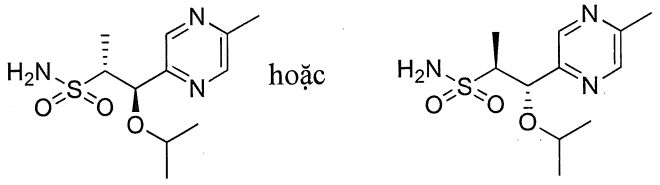
746.2

(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 746.2. Anisol (1,3ml, 11,9mmol) được bổ sung vào bình chứa (1S,2S)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.1, 1,5g, 3mmol) và DCM (7,5ml). Dung dịch đồng nhất được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, TFA (7,6ml, 99mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TFA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 20 giờ, dung dịch phản ứng màu hơi nâu được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (15% đến 85% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.2, 714mg, 2,6mmol, hiệu suất 88%) ở dạng rắn màu trắng đục. Phổ khối (dương) m/z: 274,0 $(M+H)^+$.



746.3

Điều chế (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 746.3. (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.2, 714mg, 2,6mmol) được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: IC (2 x 25cm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 70:30 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH để tạo ra pic 1 là (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.3, 293mg, 1,07mmol, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,77 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 1,15 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,96 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). (Pic CH_3 trong DMSO không nhìn thấy). Phổ khối (dương) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

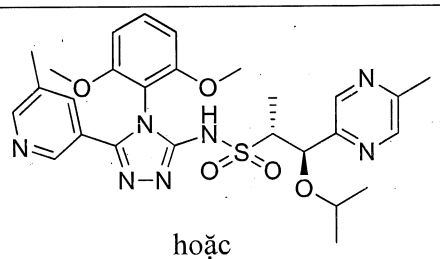
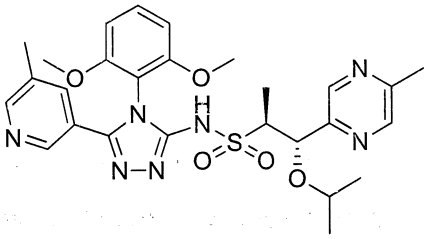


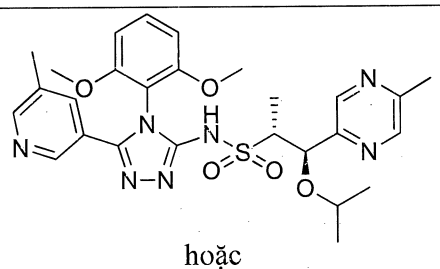
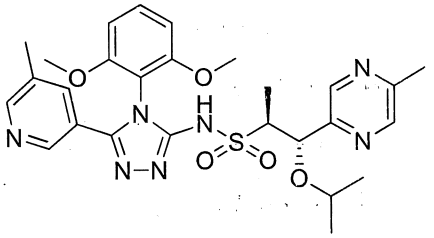
746.4

(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 746.4. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 746.3 tạo ra pic được rửa giải ra thứ hai là (1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.4, 303mg, 1,11mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,77 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 1,27 - 1,14 (m, 3H), 1,05 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 3H). (Pic CH_3 trong DMSO không nhìn thấy). Phổ khối (dương) m/z: 274,2 $(M+H)^+$.

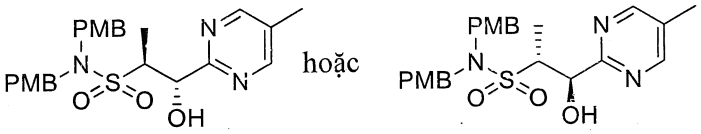
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 41

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
746.0	(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metyl-pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.3) hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đim-etoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,52 - 8,40 (m, 3H), 8,20 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,60 (td, *J*=1,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=1,1, 8,6 Hz, 2H), 4,76 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 6H), 0,86 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.

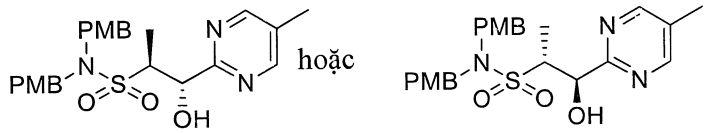
747.0	(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metyl-pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.4) hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2-i-sothioxyanato-1,3-đime-toxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 (s, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 3H), 8,19 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J*=0,8, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=1,1, 8,6 Hz, 2H), 4,76 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (dd, *J*=6,6, 7,7 Hz, 6H), 0,86 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 568,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 748.0. Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



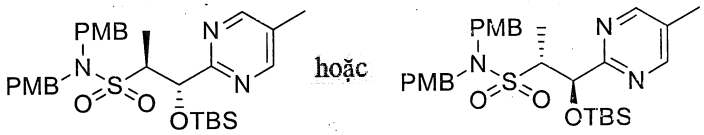
748.1

(1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.1. (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 11.05, 41g, 88mmol) được tinh chế phương pháp SFC điều chế: Cột: IC-H (50 x 250mm) Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 50:50 A: CO_2 lỏng, B: MeOH để tạo ra pic 1 là (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.1 (18,6g, 39,4mmol). Phổ khối (dương) m/z: 472,1 $(M+H)^+$.



748.2

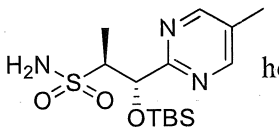
(1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.2. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 748.1 tạo ra pic 2 là (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.2. (19,1g, 40,5mmol). Phổ khối (dương) m/z: 472,1$(M+H)^+$.



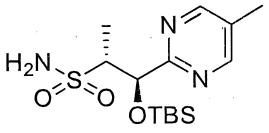
748.3

(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-

bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.3. Bình chứa (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (hợp chất 748.2, 243mg, 0,52mmol) trong DCM khan (2,5ml) được làm lạnh đến 0°C trong bể nước đá và sau đó TEA (0,08ml, 0,57mmol) và tert-butylđimetylsilyl triflometansulfonat (0,14ml, 0,61mmol) được bổ sung nhỏ giọt một cách cẩn thận vào. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TEA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn mà được nạp vào cột silicagel (5% đến 50% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 748.3, 236mg, 0,40mmol, hiệu suất 78%) ở dạng màng không màu mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J*=0,8 Hz, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 4H), 6,89 - 6,83 (m, 4H), 5,10 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 4,12 (d, *J*=15,3 Hz, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,81 - 0,76 (m, 9H), 0,01 - -0,02 (m, 3H), -0,19 - -0,23 (m, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.



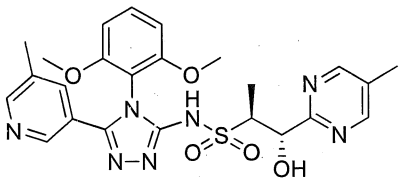
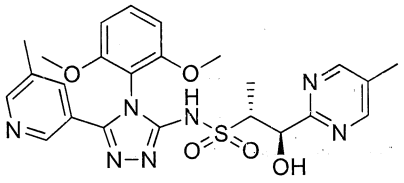
hoặc



748.4

(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.4. Anisol (0,18ml, 1,65mmol) được bổ sung vào bình chứa Ví dụ 748.3 (236mg, 0,40mmol) và DCM (1ml). Dung dịch đồng nhất được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, TFA (1ml, 13mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TFA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau 41 giờ, dung dịch phản ứng màu hơi nâu được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên cột silicagel (5% đến 35% EtOAc: EtOH trong heptan (theo tỷ lệ 3:1)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 748.4 (134mg, 0,39mmol, hiệu

suất 97%) ở dạng màng không màu mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phổ khối (dương) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.

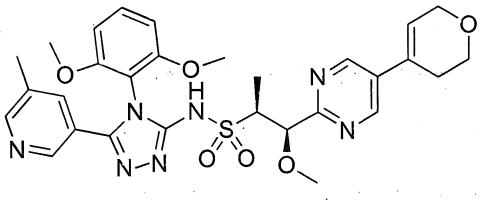
 hoặc 

748.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 748.0. Bình chứa (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 748.4, 134mg, 0,39mmol), 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-metyl-pyriđin (Chất trung gian 2.0, 220mg, 0,59mmol), iođua đồng(I) (48mg, 0,25mmol), (1R,2R)-(-)-N,N"-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (0,13ml, 0,82mmol), và xezi cacbonat (326mg, 1,0mmol) được loại khí và sau đó nạp đầy lại bằng nitơ. Bước tháo và nạp lại được lặp lại ba lần. Tiếp đó, 1,4-đioxan khan (0,8ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và dung dịch không đồng nhất màu xanh sẫm được làm tăng nhiệt độ trên thanh khuấy đã được làm nóng sơ bộ ở nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 21 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng nước. Dung dịch nước của dung dịch HCl 1N được bổ sung cẩn thận để điều chỉnh dung dịch đồng nhất màu xanh sẫm đến độ pH~7. Sau khi chiết bốn lần bằng DCM, các chất hữu cơ được gom và sau đó được rửa một lần bằng dung dịch nước natri thiosulfat 1M. Sau khi làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn màu xanh lam được nạp vào cột silicagel (5% đến 40% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra màng không màu. Bình chứa (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (143mg, 0,22mmol) trong THF khan (0,55ml) được làm lạnh trong bể

nước đá đến 0°C. Sau thời gian 20 phút, TBAF (dung dịch 1,0M trong THF, 0,22ml, 0,22mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào một cách cẩn thận. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TBAF dung dịch, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp này được cô một cách cẩn thận trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (25% đến 85% EtOAc: EtOH trong heptan (theo tỷ lệ 3:1)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 748.0, 52mg, 0,10mmol, hiệu suất 45%) ở dạng màng không màu. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (br. s., 1H), 8,64 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 8,47 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,62 (td, *J*=1,1, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=1,3, 8,6 Hz, 2H), 5,13 (br. s., 1H), 4,79 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (quin, *J*=7,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,93 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 749.0. Điều chế (1R,2S)-1-(5-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit.

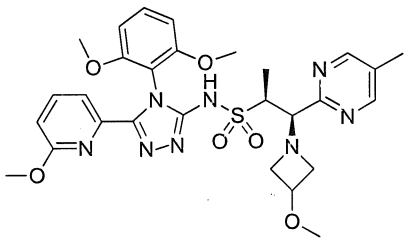


749.0

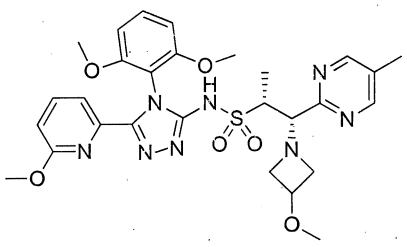
(1R,2S)-1-(5-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 749.0. (1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 428.1 (0,050g, 0,089mmol), 2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxa borolan (0,060g, 0,286mmol), kali phosphat (0,060g, 0,283mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), 1,1-bis[(đi-t-butyl-p-metylaminophenyl]paladi(II) clorua (8,0mg, 0,011mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), 1,4-đioxan (2,0ml), và nước (0,70ml) được bổ sung

vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml. Thiết bị ngưng được gắn vào hỗn hợp thu được và đun nóng ở 85°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 2 giờ. Sau đó, phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước (10ml) và 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (20ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (24g silic đioxit, 0% đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra (1R,2S)-1-(5-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)pyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit ở dạng rắn màu vàng nhạt (0,036g). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,22 (br. s., 1H), 8,64-8,87 (m, 2H), 8,44 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,58-7,69 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,30 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,36 (q, J=2,6 Hz, 2H), 3,96 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,66-3,84 (m, 7H), 3,36 (s, 3H), 2,53 (dd, J=4,3, 2,7 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 608,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 750.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



và

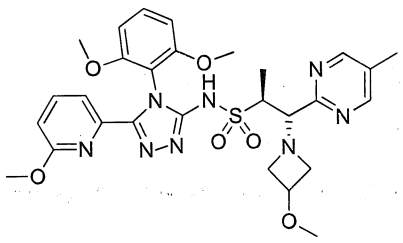


750.0

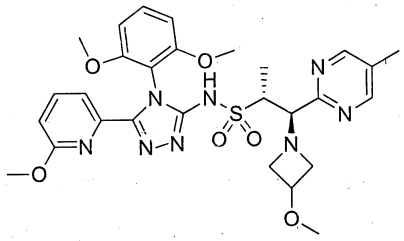
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 750.0. 3-metoxyazetiđin hyđroclorua (0,070g, 0,57mmol, do J&W Pharmlab, Levittown, PA cung cấp), đi-isopropyletylamin (0,100ml, 0,58mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), trietyl orthoformat (0,130ml, 0,782mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), và 2 giọt

AcOH được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit Ví dụ 421.1 (0,100g, 0,185mmol) trong DCM (3,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 18 giờ. Natri bohyđrua (0,021g, 0,56mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) và MeOH (0,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (3ml). Hỗn hợp thu được phân bố giữa nước (15ml) và DCM (30ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 8% MeOH trong DCM) để thu được (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1-S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 750.0). ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,56-6,64 (m, 2H), 4,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,74 (m, 4H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,18 (d, J=4,2 Hz, 6H), 3,01 (t, J=6,6 Hz, 1H), 2,94 (t, J=6,4 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 3H), 1,28 (s, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 751.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



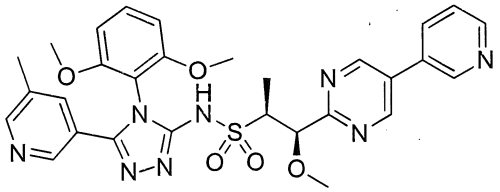
và



751.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 751.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 750.0, tạo ra (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 751.0). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, J=8,5, 2,6 Hz, 2H), 4,22 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 6H), 3,01-3,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 752.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(pyriđin-3-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

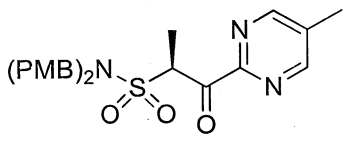


752.0

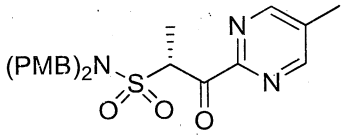
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(pyriđin-3-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 752.0. (-1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit Ví dụ 428.1 (0,050g, 0,089mmol), pinacol este của axit 3-pyriđinboronic (0,060g, 0,293mmol, do Oakwood Products, West Columbia, SC cung cấp), kali phosphat (0,060g, 0,283mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), (AmPhos) 1,1-bis[(đi-t-butyl-p-metylaminophenyl]palađi(II) clorua (8,0mg, 0,011mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), 1,4-đioxan (2,0ml), và nước (0,70ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 50ml. Hỗn hợp thu được được sục Ar trong thời gian hai phút, thiết bị ngưng được gắn vào, và hỗn hợp phản ứng này được đun

nóng ở 85°C trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được đã được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước (20ml) và 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (40ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH (2 x 40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (12g silic đioxit, 0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(pyriđin-3-yl)pyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit ở dạng rắn màu vàng nhạt (0,015g). ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 11,18 (br. s., 1H), 8,99 (s, 2H), 8,88 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,73 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J=8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,47 (dd, J=7,4, 4,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,6 Hz, 2H), 5,06 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,79-3,89 (m, 1H), 3,75 (d, J=7,7 Hz, 6H), 3,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 602,9 $(M+H)^+$.

Ví dụ 753.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



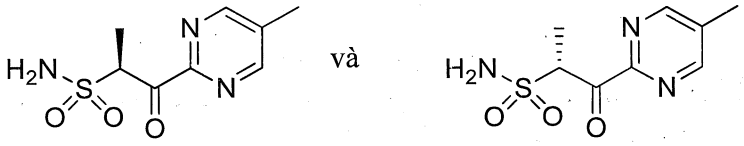
và



753.1

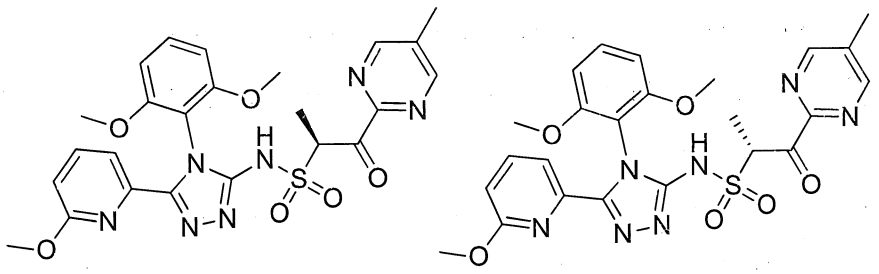
Bước 1: (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 753.1. Periođinan Dess-Martin (4,95g, 11,7mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit Ví dụ 11.05 (5,0g, 10,6mmol) trong DCM (80ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 7 giờ. Nước (20ml) và DCM (40ml) được bổ sung vào. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (40ml), 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (4 x 40ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và

cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (220g silic đioxit, 10% đến 40% axeton trong hexan) để thu được hợp chất theo Ví dụ 753.1 ở dạng bọt màu vàng nhạt (4,9g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,74 (s, 2H), 7,13-7,19 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 4H), 5,98 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,74-3,86 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Hz, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 470,0 $(M+H)^+$.



753.2

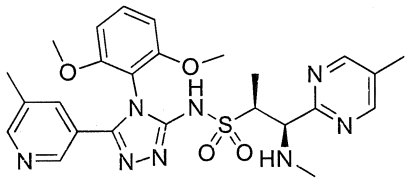
Bước 2: (S)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 753.2. Anisol (5,3ml, 48,8mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit (4,9g, 10,44mmol) trong DCM (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá và được xử lý bằng TFA (30,0ml) nhỏ giọt vào qua phễu cấp liệu. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp thu được được khuấy trong bể nước đá trong thời gian một giờ và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (330g silic đioxit, 5% đến 50% axeton trong hexan) tạo ra hợp chất theo Ví dụ 753.2 ở dạng bọt màu trắng (1,9g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,80 (s, 2H), 5,97 (q, J=7,1 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 2H), 2,37-2,55 (m, 3H), 1,76 (d, J=7,0 Hz, 3H). MS-ESI (dương) m/z: 230,0 $(M+H)^+$.



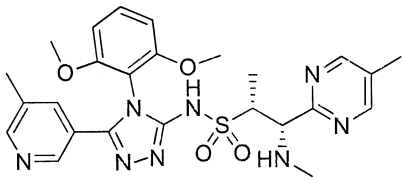
753.3

Bước 3: (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-

đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 753.3. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ A, phản ứng của hợp chất theo Ví dụ 753.2, 6-metoxypicolinohyđrazit theo Ví dụ 3.18, và isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen theo Ví dụ 1.0 tạo ra hợp chất Ví dụ 753.3. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,67-8,76 (m, 2H), 7,47 (dd, J=8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,56-6,68 (m, 3H), 6,43-6,54 (m, 1H), 4,41 (q, J=6,9 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. MS-ESI (dương) m/z: 539,9 $(M+H)^+$.



và

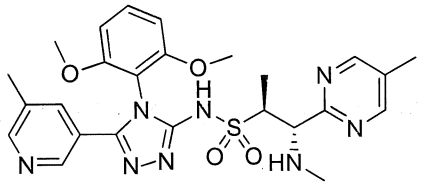


753.0

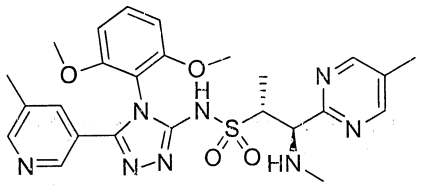
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 753.0. metylamin (33% trọng lượng, dung dịch trong EtOH tuyệt đối, 0,401ml, 3,82mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), trietyl orthoformat (0,30ml, 1,80mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), và 2 giọt AcOH được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit và (R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-1-oxopropan-2-sulfonamit, Ví dụ 753.3 (0,200g, 0,38mmol) trong DCM (3,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Natri bohyđrua (0,050g, 1,32mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) và MeOH (0,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút và sau đó được tôi bằng nước (3ml). Hỗn hợp thu được phân bố giữa nước (15ml) và DCM (30ml). Lớp nước được chiết bằng 10% iPrOH trong $CHCl_3$ (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 4% MeOH trong DCM) để thu được (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-

1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl) propan-2-sulfonamit (Ví dụ 753.0). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,53-6,70 (m, 2H), 4,60 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,62-3,82 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (d, *J*=6,9 Hz, 6H), 1,23-1,33 (m, 4H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 754.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



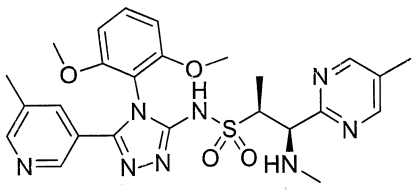
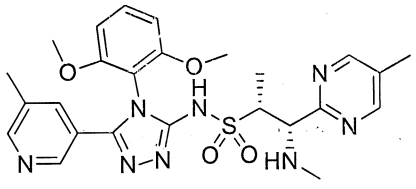
và



754.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 754.0. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 753.0 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 754.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,56-8,62 (m, 2H), 8,44 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 2H), 4,10 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3 H) 3,65-3,71 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,08-1,17 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$. Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được.

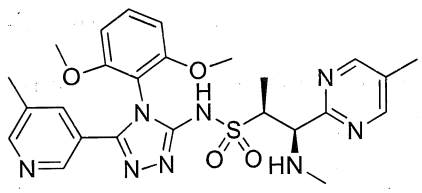
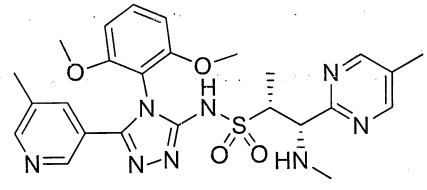
Ví dụ 755.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.


hoặc


755.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 755.0. Hỗn hợp triệt quang gồm Ví dụ 753.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 30mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 100ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,58 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 4,60 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,69-3,81 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, *J*=7,3 Hz, 8H), 1,33 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI - ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 756.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.

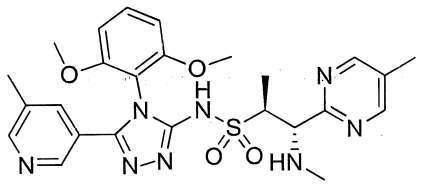

hoặc


756.0

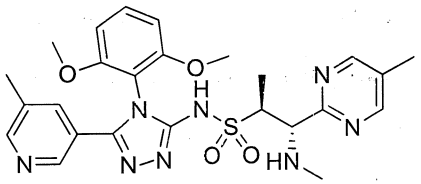
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-

(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 756.0. Hỗn hợp triệt quang gồm hợp chất theo Ví dụ 753.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 30mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 100ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic thứ hai được rửa giải ra là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=11,1, 8,3 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,77 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 0,47 (br. s., 3H), 2,32 (d, *J*=8,5 Hz, 8H), 1,37 (s, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$. Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được.

Ví dụ 757.0. Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

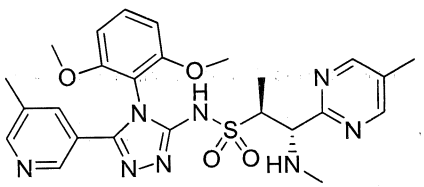


757.0

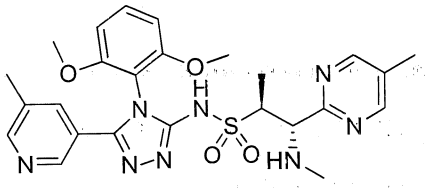
(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 757.0. Hỗn hợp triệt quang theo Ví dụ 754.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5um, 30mm x 25cm, 5um S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 100ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyr-

imiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,57 (s, 2H), 8,43 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,6, 1,7 Hz, 2H), 4,08 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,59-3,71 (m, 1H), 2,31 (d, *J*=9,1 Hz, 6H), 2,16-2,22 (m, 3H), 1,13-1,15 (m, 3H). Không quan sát được 2 proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 758.0. Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

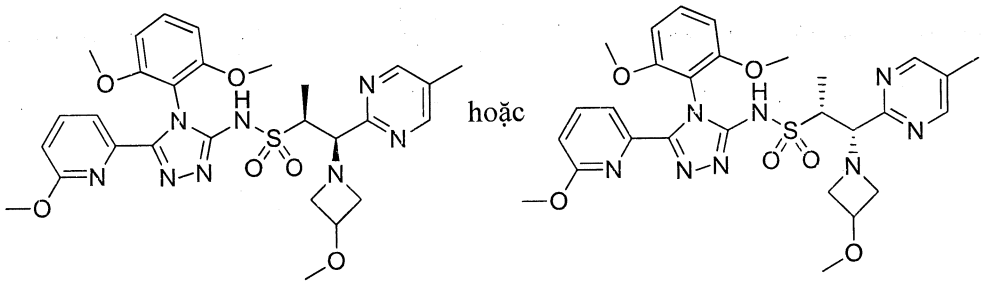


758.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 758.0. Hỗn hợp triệt quang theo Ví dụ 754.0 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 30mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 50% CO_2 lỏng trong 50% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 100ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic thứ hai được rửa giải ra là (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,53-8,62 (m, 2H), 8,43 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 4,07 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 3,72-3,83 (m, 6H), 3,61-3,71 (m, 1H), 2,31 (d, *J*=8,8 Hz, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (d,

J=2,9 Hz, 3H). Không quan sát được 2 proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 539,0 $(M+H)^+$.

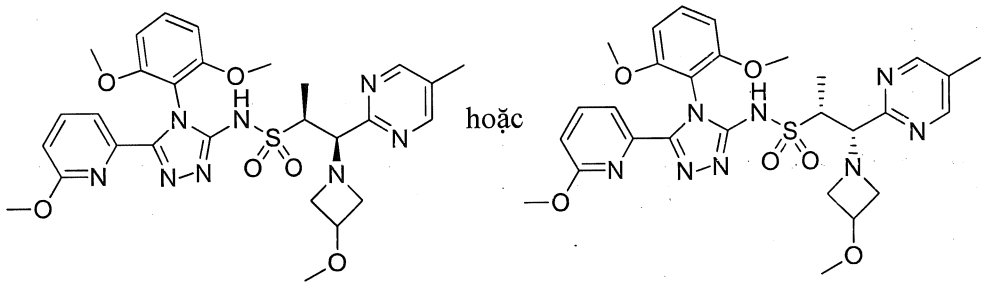
Ví dụ 759.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



759.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 759.0. Hỗn hợp triệt quang (theo Ví dụ 750.0) được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 21mm x 25cm, 5µm S/N=402121 hướng thường) rửa giải bằng 55% CO_2 lỏng trong 45% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 70ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 2H), 7,54-7,68 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,5, 4,4 Hz, 2H), 4,20 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (dd, *J*=13,3, 6,6 Hz, 2H), 3,18 (d, *J*=4,1 Hz, 6H), 3,01 (t, *J*=6,7 Hz, 1H), 2,94 (br. s., 1H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 4H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

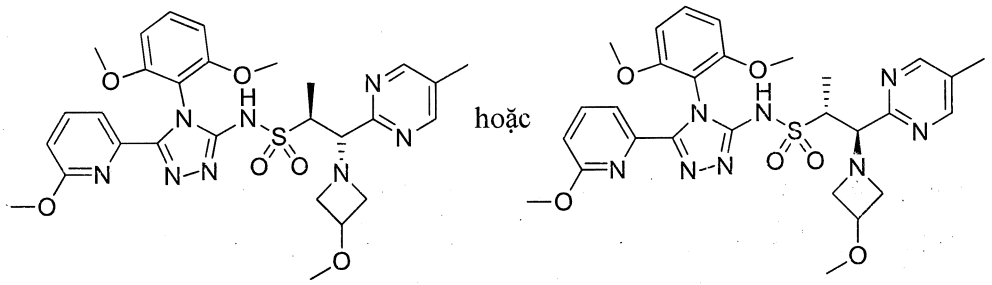
Ví dụ 760.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



760.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 760.0. Hỗn hợp triệt quang (Ví dụ 750.0) được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 21mm x 25cm, 5µm S/N=402121 hướng thường) rửa giải bằng 55% CO_2 lỏng trong 45% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 70ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic thứ hai được rửa giải ra là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,62 (s, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,60 (dd, *J*=8,5, 4,4 Hz, 2H), 4,21 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (dd, *J*=13,4, 6,8 Hz, 2H), 3,18 (d, *J*=4,1 Hz, 6H), 3,01 (t, *J*=6,7 Hz, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 4H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

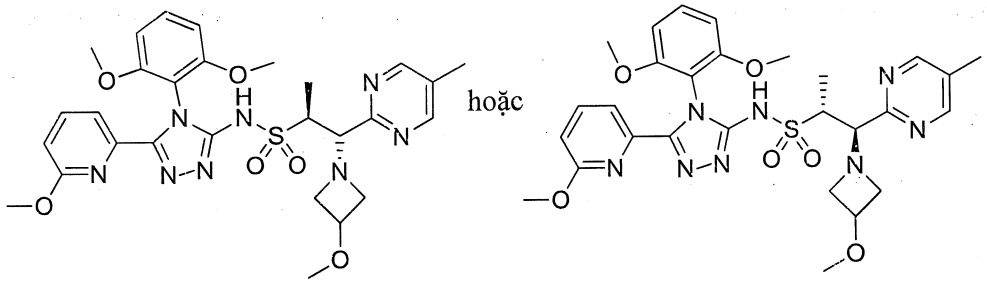
Ví dụ 761.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



761.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 761.0. Hỗn hợp triệt quang (Ví dụ 751.0) được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 21mm x 25cm, 5µm S/N=711051 hướng thường) rửa giải bằng 85% CO_2 lỏng trong 15% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 70ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,60 (s, 2H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 6,69 (dd, *J*=7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=8,0, 6,0 Hz, 2H), 4,16 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,93 (quin, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,79 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,37 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-3,09 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). Không quan sát được một proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

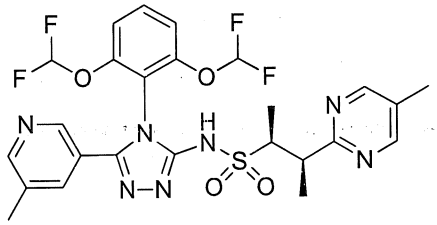
Ví dụ 762.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit.



762.0

(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 762.0. Hỗn hợp triệt quang (Ví dụ 751.0) được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5um, 21mm x 25cm, 5um S/N=711051 hướng thường) rửa giải bằng 85% CO_2 lỏng trong 15% MeOH với 0,2% isopropylamin với lưu tốc 70ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic thứ hai được rửa giải ra là (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxyazetiđin-1-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,55-8,65 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 4,16 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,93 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,16 (d, *J*=8,5 Hz, 6H), 3,03 (dt, *J*=9,2, 6,7 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,50 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). Không quan sát thấy một proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 611,0 $(M+H)^+$.

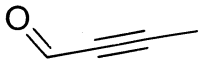
Ví dụ 763.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



763.0

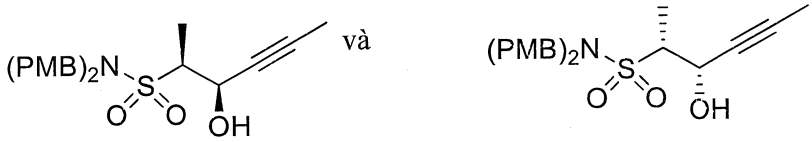
(2S,3R)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 763.0. Theo quy trình chung đã được bộc lộ trong Ví dụ A, việc sử dụng bis(điflometoxy)-2-isoxyanatobenzen (Chất trung gian 1.5), (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0) tạo ra (2S,3R)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,91 (br. s., 1H), 8,54 (s, 2H), 8,50 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,19-6,80 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,64 (quin, *J*=6,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,35-1,40 (m, 6H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 595,8 $(M+H)^+$.

Ví dụ 764.0. Điều chế (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit và (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit.



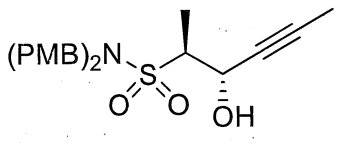
764.1

But-2-ynal, Ví dụ 764.1. Mangan (IV) oxit (24,8g, 285mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), sàng phân tử dạng bột (0,4nm, 6g, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), và DCM (70ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml đã được sấy khô trong lò. 2-butyn-1-ol (2,0g, 28,5mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2 trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite®. Tác nhân lọc có nhãn Celite® được rửa thêm bằng DCM. Dịch lọc được chưng cất (50°C đến 57°C) để tạo ra but-2-ynal ở dạng lỏng màu nâu (1,3g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,06-9,27 (m, 1H), 1,95-2,17 (m, 3H).

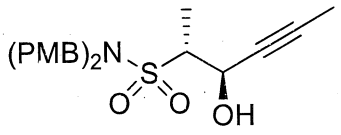


764.2

(2S,3R)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit, Ví dụ 764.2. N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (1,4g, 4,01mmol, Ví dụ 12.0) và THF (12,0ml) được bổ sung vào bình đáy tròn 3 cổ loại dung tích 50ml đã được sấy khô trong lò. Hỗn hợp thu được làm lạnh đến -70°C, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt qua bơm phun dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 2,0ml, 5,00mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp). nhiệt độ được duy trì thấp hơn -70°C. Sau khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ thấp hơn -70°C trong thời gian 20 phút. Dung dịch chứa but-2-ynal (0,491g, 7,21mmol) trong THF (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng qua phễu cấp liệu. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (8ml) và phân bố giữa EtOAc (70ml) và nước (40ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (120g silic đioxit, 10% đến 40% EtOAc trong heptan) để tạo ra (2S,3R)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,13-7,23 (m, 4H), 6,83-6,94 (m, 4H), 4,97 (dt, *J*=4,0, 2,0 Hz, 1H), 4,33-4,46 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,17 (qd, *J*=7,1, 1,8 Hz, 1H), 3,09 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 1,88 (d, *J*=2,2 Hz, 3H), 1,40-1,49 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 418,2 $(M+H)^+$.

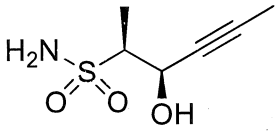
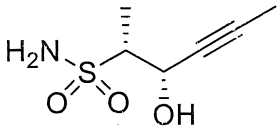


và



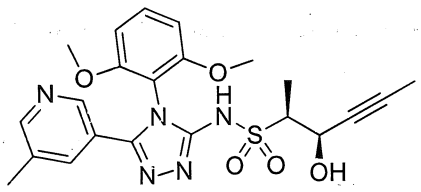
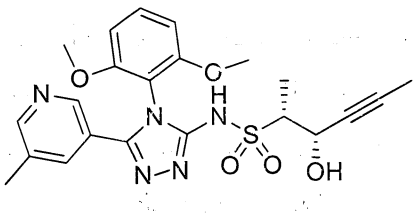
764.3

(2S,3S)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit và (2R,3R)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit, Ví dụ 764.3. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 764.2 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 764.3. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,14-7,22 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 4H), 4,75-4,84 (m, 1H), 4,44 (d, J=15,2 Hz, 2H), 4,11-4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,45 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,21 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 1,85-1,92 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 3H).


và


764.4

(2R,3S)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit. Anisol (0,70ml, 6,44mmol, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,3R)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit và (2R,3S)-3-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)hex-4-yn-2-sulfonamit (0,550g, 1,317mmol) trong DCM (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá và được xử lý nhỏ giọt bằng TFA (5,00ml, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) qua phễu cấp liệu. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp thu được được khuấy trong bể nước đá trong thời gian 30 phút và được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 20 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được cô. Sản phẩm thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (40g silic đioxit, 0% đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra (2R,3S)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt (0,20g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,91-5,11 (m, 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,32 (qd, *J*=7,1, 2,6 Hz, 1H), 2,52-2,80 (m, 1H), 1,90 (d, *J*=2,3 Hz, 3H), 1,53-1,58 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 200,0 $(M+Na)^+$.

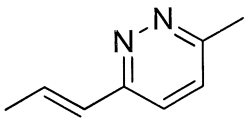

và


764.0

N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((2S,3R)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit và N'-(2,6-đimetoxyphenyl)-N-(((2R,3S)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-yl)sulfonyl)-2-(5-metylnicotinoyl)hyđrazincarboximiđamit, Ví dụ 764.0. Theo quy trình chung theo Ví dụ A, phản ứng sử dụng (2R,3S)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit và (2S,3R)-3-hyđroxyhex-4-yn-2-sulfonamit (Ví dụ 764.4) và isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen Ví dụ 1.0. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,00 (br. s., 1H), 8,46 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 2H), 5,07 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 3H), 3,42 (d, *J*=1,8 Hz,

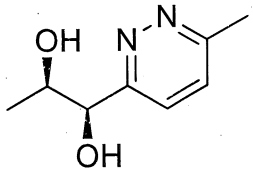
1H), 3,08-3,23 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,83 (d, *J*=2,2 Hz, 3H), 1,42-1,53 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 765.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



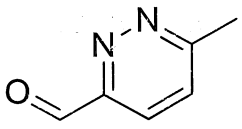
765.1

(E)-3-metyl-6-(prop-1-en-1-yl)pyriđazin, Ví dụ 765.1. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng 3-clo-6-metylpyriđazin tạo ra (E)-3-metyl-6-(prop-1-en-1-yl)pyriđazin. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 135,2 $(M+H)^+$.



765.2

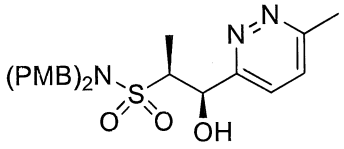
1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-1,2-điol, Ví dụ 765.2. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng (E)-3-metyl-6-(prop-1-en-1-yl)pyriđazin tạo ra 1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-1,2-điol. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,46-7,55 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,07 (br. s., 1H), 2,96 (br. s., 1H), 2,73 (s, 3H), 1,29 (d, *J*=6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 169,2 $(M+H)^+$.



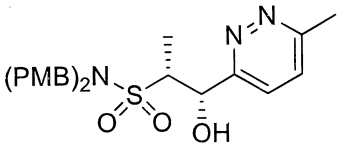
765.3

6-metylpyriđazin-3-carbalđehyt, Ví dụ 765.3. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng 1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-1,2-điol tạo ra 6-metyl-

pyriđazin-3-carbalđehyt. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,21-10,52 (m, 1H), 7,95 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,40-7,63 (m, 1H), 2,86 (s, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 123,2 $(M+H)^+$.

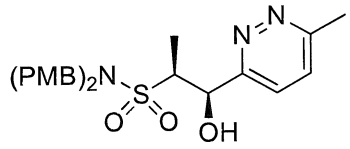


và

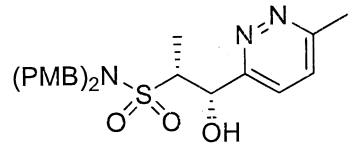


765.4

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.4. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, phản ứng của 6-metylpyriđazin-3-carbalđehyt tạo ra (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,61-7,69 (m, 1H), 7,39 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=8,3 Hz, 4H), 6,88 (d, *J*=8,3 Hz, 4H), 5,67 (s, 1H), 4,28-4,45 (m, 4H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 7H), 2,75 (s, 3H), 1,18 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.

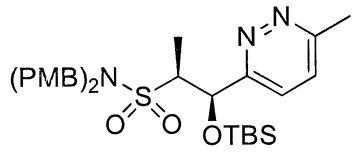
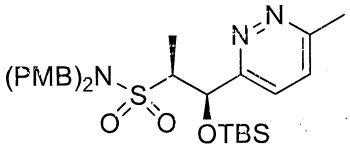


và



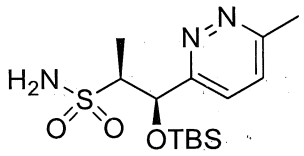
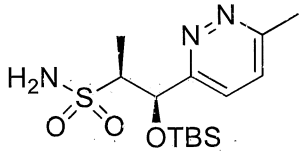
765.5

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.4. Theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 765.4, việc tiếp tục rửa giải tạo ra (1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Hz, 4H), 6,86-6,88 (m, 4H), 5,41 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J=15,2 Hz, 2H), 4,11 (d, J=15,2 Hz, 2H), 3,82 (m, 6H), 3,67-3,76 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,17 (d, J=7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 472,0 $(M+H)^+$.


và


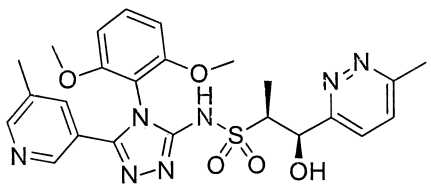
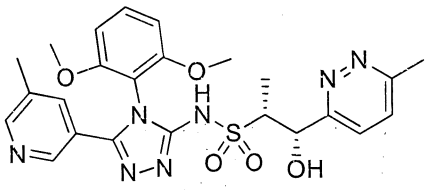
765.6

(1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metyl-pyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.5. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng hợp chất theo Ví dụ 765.4 tạo ra (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metyl-pyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis-(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,56 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=8,5 Hz, 4H), 6,83 (d, *J*=8,3 Hz, 4H), 5,91 (s, 1H), 4,47 (d, *J*=15,2 Hz, 2H), 4,13 (d, *J*=15,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 3H), 1,16 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.


và


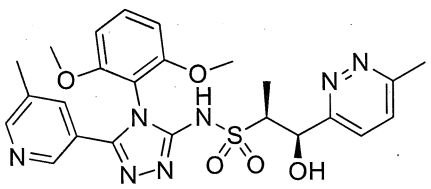
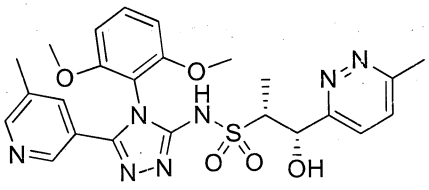
765.7

Bước 6: (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.6. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng hợp chất theo Ví dụ 765.6 tạo ra (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,66 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), -0,18 (s, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.

 và 

765.8

Bước 7: (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.7. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ A, bằng cách sử dụng (1R,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0) tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.

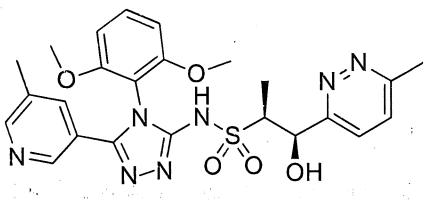
 hoặc 

765.0

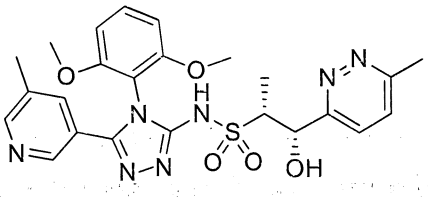
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.0. Hợp chất 765.8 được tinh chế tách hai chất đồng phân đối ảnh bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 20mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 70% CO_2 lỏng trong 30% MeOH với 0,1% đietylamin với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)-propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-

4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,37 (d, *J*=17,1 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,38 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,89 (q, *J*=6,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,13 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát được hai proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 766.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



hoặc

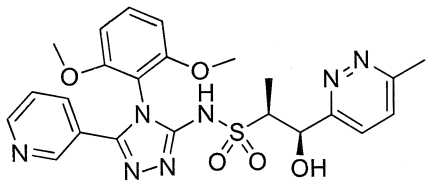
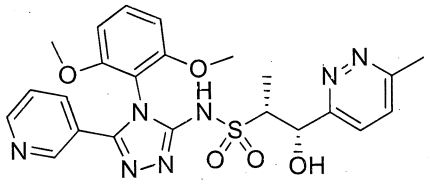


766.0

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 765.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ đối với hợp chất 765.0 phân phối pic được rửa giải ra thứ hai (1R,2-S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,30-8,46 (m, 2H), 7,63 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,3, 5,6 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,92 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). Không quan sát được hai proton có thể trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 526,0 $(M+H)^+$.

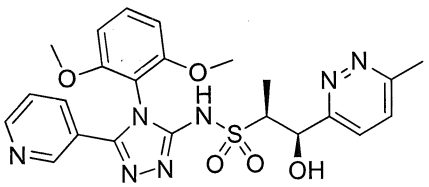
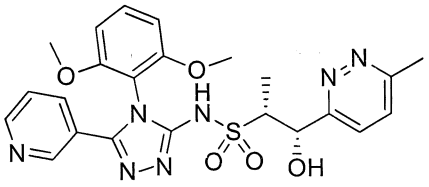
Ví dụ 767.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-

(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.


và


767.1

(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 767.1. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ A, việc sử dụng hợp chất theo Ví dụ 765.6, isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen Ví dụ 1.0 và nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp) tạo ra (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.

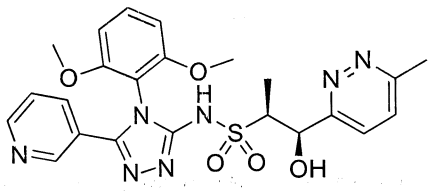

hoặc


767.0

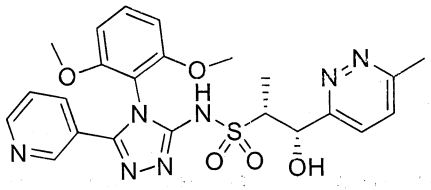
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 767.0. Ví dụ 767.1 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 20mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 65% CO_2 lỏng trong 35% MeOH với 0,1% đietylamin với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-

sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,39 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,5, 3,7 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát được 2 proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 768.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



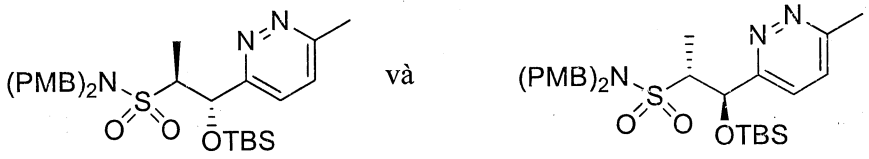
hoặc



768.0

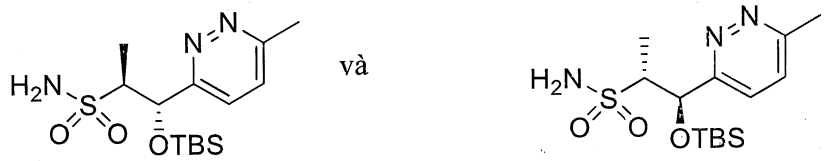
(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 768.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 767.0 phân phối pic được rửa giải ra thứ hai (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,63 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,62 (dd, *J*=8,4, 4,6 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,92 (q, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). Không quan sát được 2 proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 512,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 769.0. Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



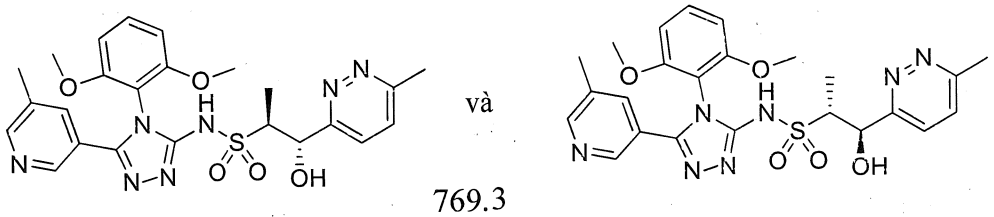
769.1

(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 769.1. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, việc sử dụng hợp chất theo Ví dụ 765.5 và (1,1-đimetyletyl)đimetylsilyl triflometansulfonat (do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) tạo ra hợp chất theo Ví dụ 769.1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,67 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=8,5 Hz, 4H), 6,83 (d, *J*=8,2 Hz, 4H), 5,39 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 4,42 (d, *J*=15,1 Hz, 2H), 3,97 (d, *J*=15,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,73 (dd, *J*=7,2, 3,8 Hz, 1H), 2,69-2,74 (m, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), -0,16--0,09 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 586,0 $(M+H)^+$.



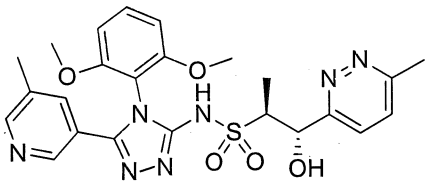
769.2

(1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 769.2. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ 11.0, phản ứng của hợp chất theo Ví dụ 769.1 và anisol và TFA tạo ra (1S,2S)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,61 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,56-3,70 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 346,0 $(M+H)^+$.

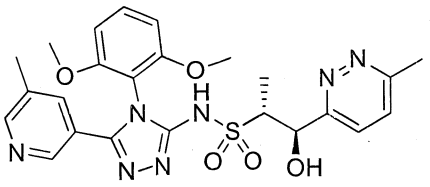


769.3

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 769.3. Theo quy trình chung được bộc lộ trong Ví dụ A, việc sử dụng hợp chất 769.2, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (theo Ví dụ 1.0) và hyđrazit của axit metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), tạo ra (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



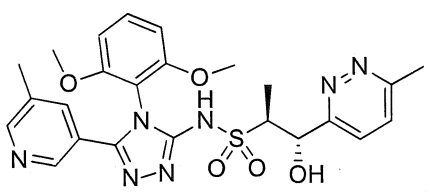
hoặc



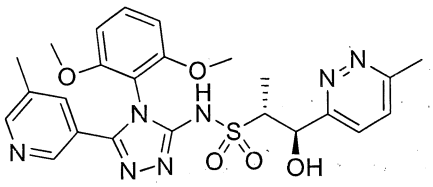
769.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 769.0. Hỗn hợp triệt quang theo Ví dụ 769.3 được phân giải bằng cách áp dụng SFC điều chế (cột OX (5µm, 20mm x 25cm, 5µm S/N=2121 hướng thường) rửa giải bằng 65% CO_2 lỏng trong 35% EtOH với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra hai sản phẩm với mức dư chất đồng phân đối ảnh cao hơn 99,5%. Pic rửa giải ra đầu tiên là (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,28-8,49 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,41 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,56-6,70 (m, 2H), 5,20 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,71-3,88 (m, 6H), 3,56 (br. s., 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (br. s., 3H), 1,14-1,24 (m, 3H). LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 526,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 770.0. Điều chế (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit.



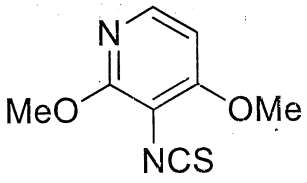
hoặc



770.0

(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 770.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 769.0 phân phối pic được rửa giải ra thứ hai (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,27-8,51 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,41 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,58-6,71 (m, 2H), 5,22 (br. s., 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (br. s., 1H), 2,71 (s, 3H), 2,30 (br. s., 3H), 1,18 (d, *J*=6,1 Hz, 3H). không quan sát được 2 proton trao đổi được. LCMS-ESI -ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 771.0. Điều chế (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit.

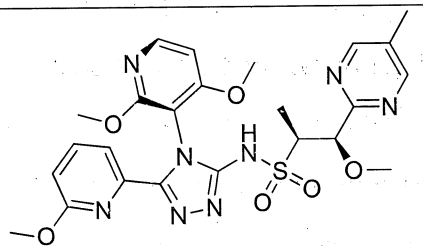
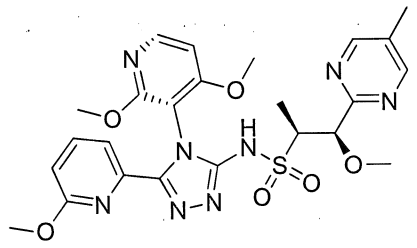


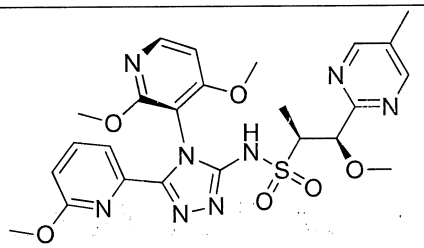
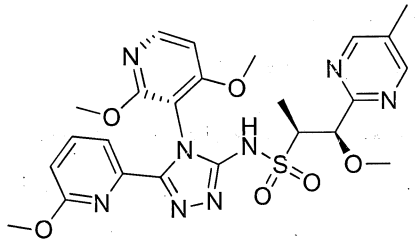
771.1

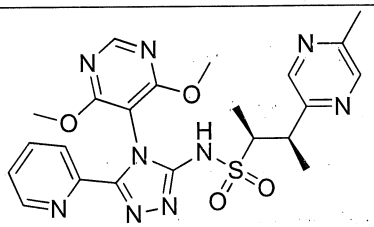
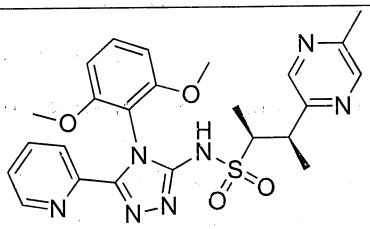
3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin, Ví dụ 771.1. Bình đáy tròn loại dung tích 2l được nạp 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (47,0g, 202mmol) và hòa tan trong DCM khan (405ml). 2,6-đimetoxyanilin (31g, 202mmol) được hòa tan trong DCM (405ml) được bổ sung qua phễu cấp liệu vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 40 phút. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế trên silicagel (0% đến 20% EtOAc trong heptan) để tạo ra 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (32g, 164mmol, hiệu suất 81%). LCMS-ESI (dương) m/z: 197,1 $(M+H)^+$.

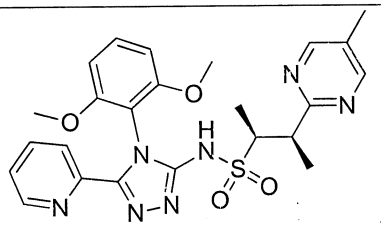
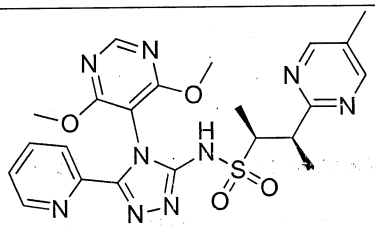
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

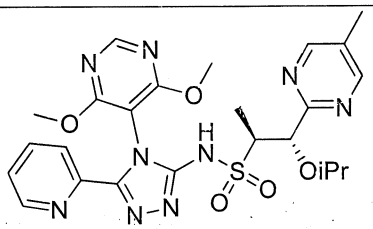
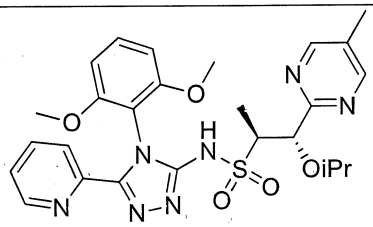
Bảng 42

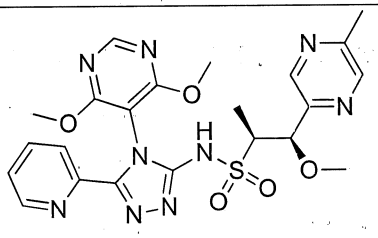
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
771.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin (Ví dụ 771.1). Hỗn hợp triệt quang được tách phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H (2x25cm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 65:35 A: CO_2 lỏng; B: iPrOH, Lưu tốc: 80ml/phút, 215nm,	 hoặc  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm

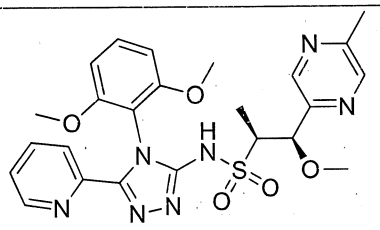
	áp suất đầu nạp: 83bar (8,3MPa) để phân phối pic 1 ở 1,35 phút.	13,38 (1 H, s) 8,66 (2 H, s) 8,20 (1 H, d, *J*=5,96 Hz) 7,80 - 7,86 (1 H, m) 7,64 (1 H, d, *J*=6,95 Hz) 7,00 (1 H, d, *J*=6,01 Hz) 6,87 (1 H, d, *J*=7,93 Hz) 4,82 (1 H, d, *J*=3,52 Hz) 3,77 (3 H, s) 3,76 (3 H, s) 3,40 - 3,47 (1 H, m) 3,15 (3 H, s) 3,13 (3 H, s) 2,27 (3 H, s) 1,14 (3 H, d, *J*=7,00 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.
772.0	(1*R*,2*S*)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.0), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 3-isothioxyanato-2,4-đimetoxypyriđin (Ví dụ 771.1). Hỗn hợp triệt quang được tách phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralpak AD-H (2x25cm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 65:35 A: CO_2 lỏng; B: iPrOH, Lưu tốc: 80ml/phút, 215nm, áp suất đầu nạp: 83bar (8,3MPa) để phân phối pic rửa giải ra thứ hai ở 1,97	 hoặc  (1R,2S,P)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit và (1R,2S,M)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,38 (1 H, s) 8,66 (2 H, s) 8,20 (1 H, d, *J*=5,96 Hz) 7,83 (1 H, t, *J*=8,09 Hz) 7,64 (1 H, d, *J*=7,36 Hz) 6,99 (1 H, d, *J*=6,12 Hz) 6,87 (1 H, d, *J*=8,24 Hz) 4,83 (1 H,

	phút.	br s) 3,78 (3 H, s) 3,76 (3 H, s) 3,15 (3 H, s) 3,13 (4 H, s) 2,27 (3 H, s) 1,14 (3 H, d, *J*=7,00 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.
773.0	(2S,3R)-3-(5-metyl-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.3), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp trên thị trường), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,42 (2 H, d, *J*=11,68 Hz) 8,30 (1 H, d, *J*=1,04 Hz) 8,22 (1 H, d, *J*=4,15 Hz) 7,97 (1 H, d, *J*=8,04 Hz) 7,80 (1 H, td, *J*=7,79, 1,56 Hz) 7,26 (1 H, dd, *J*=7,01, 5,19 Hz) 3,84 (6 H, d, *J*=2,85 Hz) 3,77 (1 H, br dd, *J*=6,75, 3,63 Hz) 3,30 - 3,32 (1 H, m) 2,47 (3 H, s) 1,37 (3 H, d, *J*=7,27 Hz) 1,30 (3 H, d, *J*=7,01 Hz) 0,79 - 0,91 (1 H, m). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,1 $(M+H)^+$.
774.0	(2S,3R)-3-(5-metyl-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.3), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyanato-1,3-	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,29

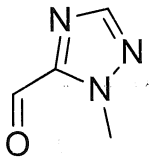
	đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	(1 H, s) 8,44 (1 H, s) 8,31 (1 H, s) 8,31 (2 H, d, *J*=6,70 Hz) 7,89 (1 H, td, *J*=7,72, 1,49 Hz) 7,82 (1 H, d, *J*=7,91 Hz) 7,38 - 7,44 (2 H, m) 6,76 (2 H, dd, *J*=8,40, 4,90 Hz) 3,62 (6 H, d, *J*=1,43 Hz) 3,58 (1 H, br dd, *J*=7,10, 3,86 Hz) 3,33 (1 H, br dd, *J*=6,97, 3,92 Hz) 1,24 (4 H, d, *J*=7,14 Hz) 1,14 (4 H, d, *J*=7,01 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
775.0	(2S,3R)-3-(5-metyl-pyrimiđin-2-yl)butan-2-sul-fonamit (Ví dụ 733.1), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp trên thị trường), 2-i-sothioxyanato-1,3-đ-imetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 (br d, *J*=6,49 Hz, 3 H) 1,23 - 1,30 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,49 - 3,68 (m, 7 H) 3,72 (br s, 1 H) 6,72 (br t, *J*=7,33 Hz, 2 H) 7,36 (br s, 2 H) 7,74 - 7,93 (m, 2 H) 8,25 (br s, 1 H) 8,58 (s, 2 H) 13,26 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 510,1 $(M+H)^+$.
776.0	(2S,3R)-3-(5-metyl-pyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfo-namit (Ví dụ 733.1), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp trên thị trường), 5-i-sothioxyanato-4,6-đ-	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

	imetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1,11 (d, *J*=6,88 Hz, 3 H) 1,26 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,69 (br d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 7,42 (br s, 1 H) 7,93 (br t, *J*=7,53 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,04 Hz, 1 H) 8,29 (br d, *J*=3,11 Hz, 1 H) 8,59 (s, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 13,55 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,1 $(M+H)^+$.
777.0	(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 738.5), picolin-hyđrazit (do Enamine cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (d, *J*=6,10 Hz, 3 H) 0,95 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 0,98 (d, *J*=5,97 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,39 (br s, 1 H) 3,44 - 3,58 (m, 1 H) 3,85 (m, 6 H) 4,73 (br d, *J*=6,75 Hz, 1 H) 7,42 (br s, 1 H) 7,93 (br s, 1 H) 8,02 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H) 8,29 (br s, 1 H) 8,58 - 8,71 (m, 3 H) 13,48 (br s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 556,2 $(M+H)^+$.
778.0	(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ	 (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-

	738.5), picolin-hyđrazit (do Enamine cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (d, J=6,10 Hz, 3 H) 0,94 (d, J=7,14 Hz, 3 H) 0,99 (d, J=6,10 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,35 – 3,48 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 4,72 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,36 – 7,43 (m, 2 H) 7,81 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,86 – 7,92 (m, 1 H) 8,30 (d, J=4,67 Hz, 1 H) 8,66 (s, 2 H) 13,24 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.
779.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.1), picolinhyđraz-it (do Enamine cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đim-etoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (d, J=7,01 Hz, 3 H) 2,49 (br s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,87 (d, J=2,59 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,02 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 8,25 - 8,34 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 13,57 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,1 $(M+H)^+$.

780.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.1), picolinhyđrazit (do Enamine cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 (d, J=7,01 Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 4,85 (d, J=2,98 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,38 - 7,40 (m, 1 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,29 - 8,32 (m, 1 H) 8,42 (d, J=1,30 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 13,33 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 526,2 $(M+H)^+$.

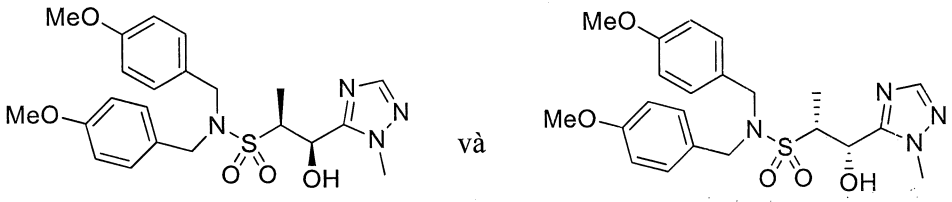
Ví dụ 781.0. Điều chế (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit.



781.1

1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-carbalđehyt, Ví dụ 781.11. Bình đáy tròn ba cổ được nạp 1-metyl-1H-1,2,4-triazol (5g, 60,2mmol) và pha loãng bằng THF (40ml) và đietyl ete (80ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -45°C trong khí quyển nitơ và n-butyllithi (25,3ml, 63,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được

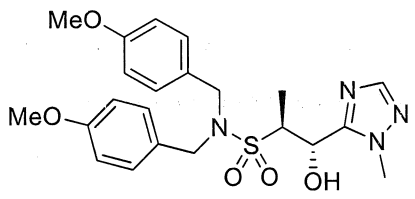
khuấy trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ -45°C và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Tiếp đó, ở nhiệt độ -78°C, DMF (5,72g, 78mmol) trong THF (7ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau đó, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 14 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 1,5N HCl (100ml). Các lớp được tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng 1,5N HCl (2 x 40ml). Các lớp nước kết hợp sau đó được đưa đến độ pH=9,0 bằng dung dịch nước Na_2CO_3 và chiết bằng DCM (3 x 120ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên khan natri sulphat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-carbalđehyt (4,5g, 40,5mmol, hiệu suất 67%) ở dạng lỏng màu nâu. LCMS-ESI (dương) m/z:112,1 $(M+H)^+$.



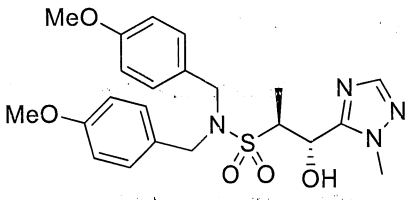
781.2

(1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 781.2. Bình đáy tròn ba cổ được nạp N,N-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (15,73g, 45,0mmol, Ví dụ 12.0) và hòa tan trong THF (150ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và n-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan, 19,80ml, 49,5mmol)) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau thời gian năm phút, 1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-carbalđehyt (5,0g, 45,0mmol) đã được hòa tan trong THF (25ml) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (25ml). Tiếp đó, nước (75ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ được tách, làm khô trên khan natri sulphat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất lỏng màu nâu. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradien 40% đến 50% EtOAc trong ete dầu mỏ, để tạo ra (1R,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxy-benzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-hyđroxy-N,-

N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit (2,23g, 4,84mmol, hiệu suất 11%).

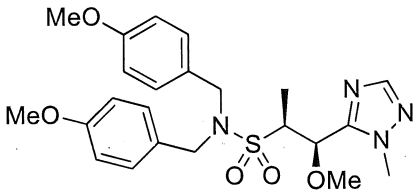


và

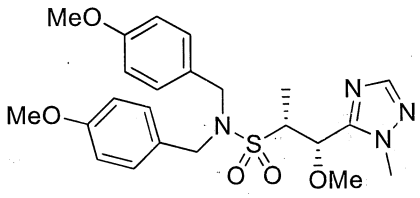


781.3

(1R,2R)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 781.3. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 781.2 tạo ra (1S,2S)-1-hyđroxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit (1,95g, 4,23mmol, hiệu suất 9%). LCMS-ESI (dương) m/z: 461,1 $(M+H)^+$.



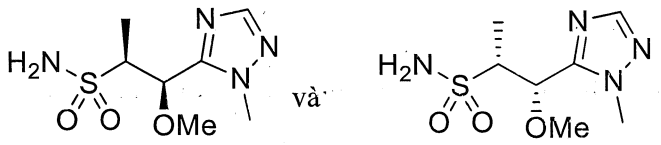
và



781.4

(1R,2S)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-1-,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 781.4. Bình đáy tròn hai cổ loại dung tích 24/40-50ml được nạp hợp chất theo Ví dụ 781.2 (1,0g, 2,171mmol) và hòa tan trong DMF (10ml, 10,00ml/g). Hỗn hợp này được làm lạnh đến -10°C và xezi cacbonat (1,42g, 4,34mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, MeI (0,163ml, 2,61mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh (25ml), tiếp theo là dung dịch nước muối (25ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel bằng cách sử dụng 60 đến 120 mesh silic đioxit, rửa giải bằng građien 40% đến 45% EtOAc trong ete dầu mỏ, để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,52g, 1,1mmol, hiệu suất 51%) ở dạng gôm không màu. LCMS-ESI (dương) m/z: 475,1 $(M+H)^+$.

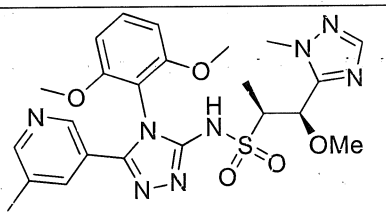
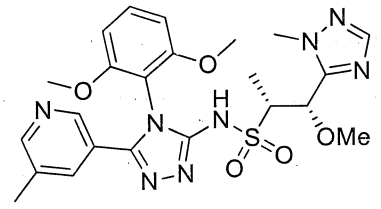


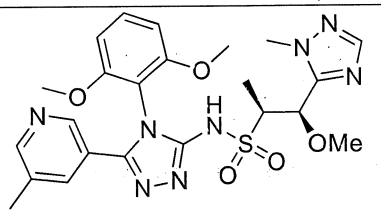
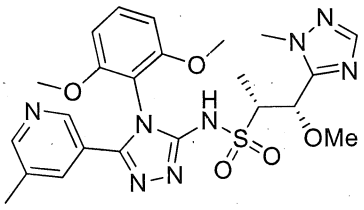
781.5

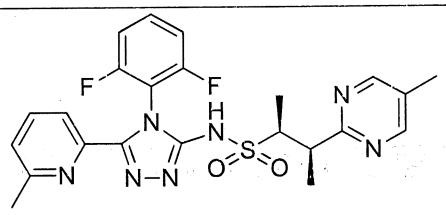
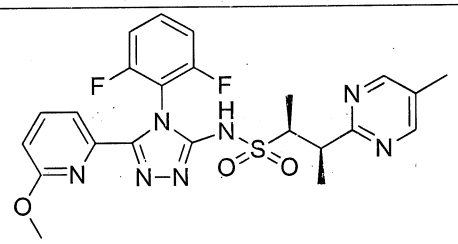
(1R,2S)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 781.5. DCM (2,58ml) và sau đó anisol (0,426ml, 3,92mmol) được bổ sung vào bình chứa hợp chất theo Ví dụ 781.4 (0,465g, 0,980mmol). Dung dịch đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ 23°C. Sau thời gian 2 phút, TFA (2,55ml, 34,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (20% đến 65% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1) và tinh chế để tạo ra (1S,2R)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1R,2S)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit (0,23g, 0,98mmol, hiệu suất 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 235,1 (M+H)+.

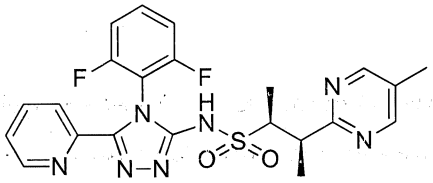
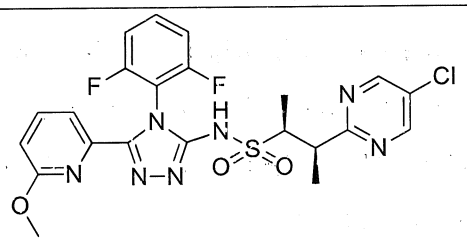
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

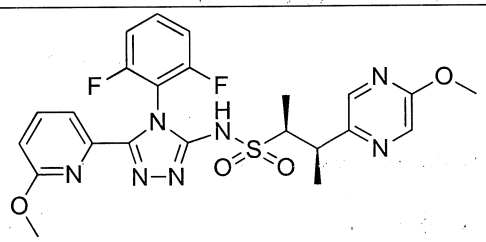
Bảng 43

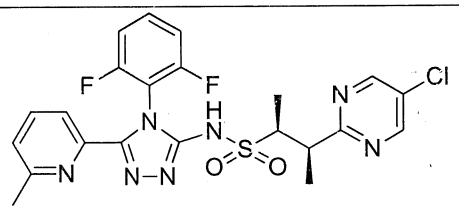
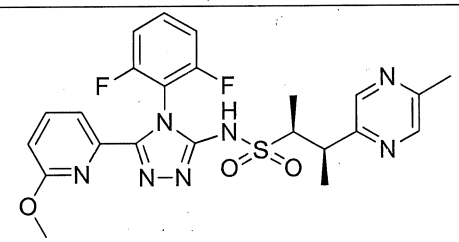
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
781.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 781.5), 5-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.11), 2-isothi-	 hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-

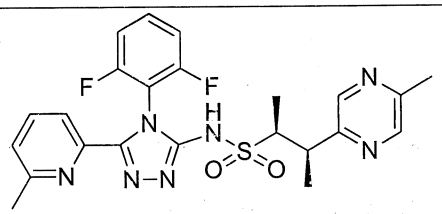
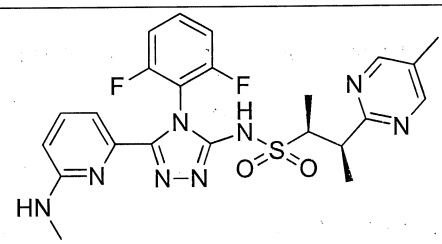
	oxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0). Hỗn hợp triệt quang được tách bằng phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: Chiralpak AS-H, Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 75:25 A: CO_2 lỏng; B: iPrOH để phân phối pic 1 ở nhiệt độ 1,04 phút.	metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,45 (1 H, s) 8,48 (1 H, s) 8,21 (1 H, s) 7,86 (1 H, s) 7,62 (1 H, s) 7,52 (1 H, t, *J*=8,50 Hz) 6,86 (1 H, br d, *J*=8,56 Hz) 6,84 (1 H, br d, *J*=8,69 Hz) 4,83 (1 H, d, *J*=5,06 Hz) 3,74 (3 H, s) 3,72 (3 H, s) 3,70 (3 H, s) 3,34 - 3,40 (1 H, m) 3,10 (3 H, s) 2,25 (3 H, s) 1,29 (3 H, d, *J*=6,88 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.
782.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 781.5), 5-metylnicotinohyđrazit (Ví dụ 3.11), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0) Hỗn hợp triệt quang được tách bằng	 hoặc  (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit hoặc (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-

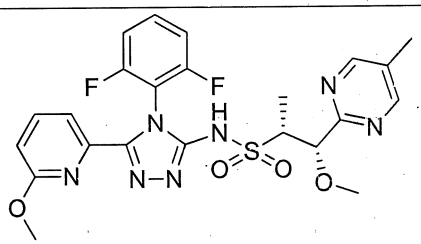
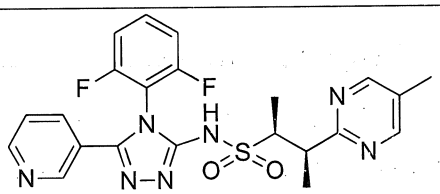
	phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: Chiralpak AS-H, Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 75:25 A: CO_2 lỏng; B: iPrOH để phân phối pic rửa giải ra thứ hai ở 1,82 phút.	triazol-5-yl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,45 (1 H, s) 8,48 (1 H, s) 8,21 (1 H, s) 7,86 (1 H, s) 7,62 (1 H, s) 7,52 (1 H, t, *J*=8,50 Hz) 6,86 (1 H, br d, *J*=8,56 Hz) 6,84 (1 H, br d, *J*=8,69 Hz) 4,83 (1 H, d, *J*=5,06 Hz) 3,74 (3 H, s) 3,72 (3 H, s) 3,70 (3 H, s) 3,34 - 3,39 (1 H, m) 3,10 (3 H, s) 2,25 (3 H, s) 1,29 (3 H, d, *J*=6,88 Hz). LCMS-ESI (dương) m/z: 529,1 $(M+H)^+$.
783.0	6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) và (2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,47 (br s, 1 H) 8,53 (d, *J*=0,62 Hz, 2 H) 7,85 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,66 (t, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,44 (tt, *J*=8,58, 6,14 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 3,92 (quin, *J*=6,84 Hz, 1 H) 3,75 (quin, *J*=6,84 Hz, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,39 (dd, *J*=7,05, 0,83 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.
784.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), 6-metoxypicolinohyđrazit	

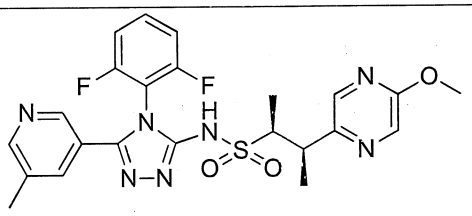
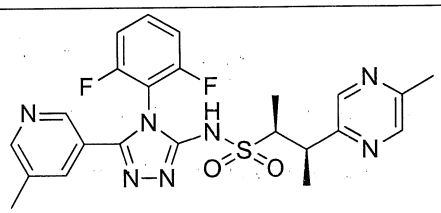
	(Ví dụ 3.18), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J*=0,62 Hz, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 7,42 (tt, *J*=8,56, 6,15 Hz, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 6,76 (dd, *J*=7,05, 2,07 Hz, 1 H) 3,90 (quin, *J*=6,84 Hz, 1 H) 3,74 (quin, *J*=6,87 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 1,38 (d, *J*=6,95 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
785.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), picolinohyđrazit (do Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,49 (br s, 1 H) 8,54 (d, *J*=0,73 Hz, 2 H) 8,23 - 8,30 (m, 1 H) 8,05 (dt, *J*=7,93, 1,11 Hz, 1 H) 7,79 (td, *J*=7,77, 1,76 Hz, 1 H) 7,44 (tt, *J*=8,59, 6,13 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 3,92 (quin, *J*=6,84 Hz, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,40 (d, *J*=1,76 Hz, 3 H) 1,39 (d, *J*=1,87 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 486,2 $(M+H)^+$.
786.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 6-met-	

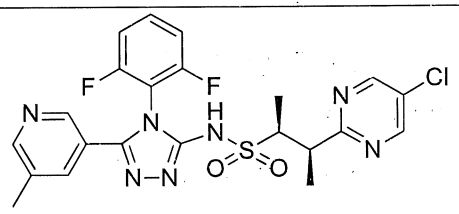
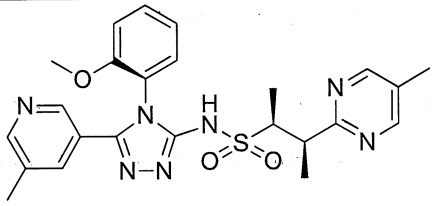
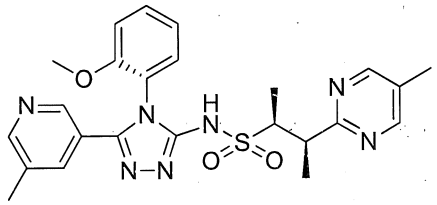
	oxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,72 (br. s., 1 H) 8,85 (s, 2 H) 7,85 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=7,27 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,37 (t, *J*=8,43 Hz, 2 H) 6,88 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H) 4,10 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 3,17 (d, *J*=4,67 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 1,23 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 1,12 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 536,11 $(M+H)^+$
787.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 803.1), 6-m-etoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1,3-điflo-2-i-sothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường)	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (br. s., 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,84 (t, *J*=7,79 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,36 (t, *J*=8,30 Hz, 2 H) 6,85 (d, *J*=8,04 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,17 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 1,22 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 1,11 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,16 $(M+H)^+$.

788.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,70 (br. s., 1 H) 8,85 (s, 2 H) 7,78 - 7,96 (m, 2 H) 7,60 - 7,75 (m, 1 H) 7,20 - 7,46 (m, 3 H) 3,53 - 3,78 (m, 2 H) 2,04 (s, 3 H) 1,23 (d, *J*=6,75 Hz, 3 H) 1,15 (d, *J*=6,49 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 520,11 $(M+H)^+$.
789.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,00 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=1,45 Hz, 1 H) 7,55 - 7,76 (m, 2 H) 7,45 (tt, *J*=8,60, 6,12 Hz, 1 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 6,68 - 6,84 (m, 1 H) 3,75 (qd, *J*=7,03, 4,41 Hz, 1 H) 3,59 (qd, *J*=7,00, 4,51 Hz, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,05 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.

790.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), 6-metylpicolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,02 (s, 1 H) 8,28 - 8,42 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=7,57 Hz, 1 H) 7,66 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,47 (tt, *J*=8,59, 6,13 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=7,77 Hz, 1 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 3,77 (qd, *J*=7,08, 4,56 Hz, 1 H) 3,60 (qd, *J*=7,01, 4,35 Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,39 (d, *J*=7,05 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.
791.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.0), 6-(metylamino-)picolinohyđrazit (Ví dụ 3.25), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-(-metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (br. s., 1 H) 8,54 (s, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H) 7,02 (q, *J*=8,30 Hz, 2 H) 6,38 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 4,92 (br. s., 1 H) 3,92 (quin, *J*=6,81 Hz, 1 H) 3,75 (dt, *J*=13,62, 6,68 Hz, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,01 Hz, 6 H).

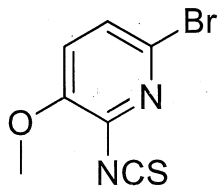
		LCMS-ESI (dương) m/z: 515,2 $(M+H)^+$.
792.0	(1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (bằng cách sử dụng chất đồng phân đối ảnh phụ từ Ví dụ 14.02) 6-metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,29 (br s, 1 H) 8,62 (s, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 7,35 - 7,46 (m, 1 H) 7,05 (t, *J*=8,11 Hz, 2 H) 6,77 (dd, *J*=7,01, 2,08 Hz, 1 H) 4,98 (d, *J*=4,54 Hz, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 1,40 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,2 $(M+H)^+$.
793.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), nicotinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, *J*=4,82, 1,40 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 8,54 (s, 2 H) 7,77 (dt, *J*=7,90, 1,96 Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,32 (dd, *J*=7,83, 5,13 Hz, 1 H) 7,01 - 7,14 (m, 2 H) 3,90 (quin, *J*=6,84 Hz, 1 H) 3,70 -

	trường).	3,82 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 1,38 (d, *J*=6,95 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 486,2 $(M+H)^+$.
794.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-pyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10.5), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=1,66 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,14 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=1,14 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,38 - 7,59 (m, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,75 (qd, *J*=7,07, 3,99 Hz, 1 H) 3,43 - 3,62 (m, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,35 (t, *J*=6,63 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,2 $(M+H)^+$.
795.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị	 (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 - 8,59 (m, 1 H) 8,28 - 8,39 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 1 H) 7,07 (td, *J*=8,55, 4,04 Hz, 2 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 1,36 (br t, *J*=6,17

	trường).	Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 500,2 $(M+H)^+$.
796.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothioxyanatobenzen (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,79 (br. s., 1 H) 8,85 (s, 2 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,22 (br. s., 1 H) 7,69 (br. s., 1 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,39 (br. s., 2 H) 3,70 (br. s., 1 H) 3,17 (d, *J*=4,93 Hz, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 1,26 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 1,12 (d, *J*=6,23 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 520,11 $(M+H)^+$.
797.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), 5-metylnicotinohyđrazit (do Bellen Chemistry Co. Sunnyvale, CA, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1-isothioxyanato-2-metoxybenzen (do Acros Organics, Geel, Bỉ cung cấp trên thị trường).	 và  (2S,3R, P)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit và (2S,3R, M)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyri-

		miđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11,42 (br. s., 1 H) 11,33 (br. s., 1 H) 8,54 (d, *J*=0,83 Hz, 4 H) 8,43 - 8,48 (m, 2 H) 8,33 (dd, *J*=5,91, 1,97 Hz, 2 H) 7,62 (d, *J*=2,07 Hz, 2 H) 7,47 (td, *J*=7,93, 1,55 Hz, 2 H) 7,38 (dd, *J*=7,67, 1,66 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,07 (tdd, *J*=7,72, 7,72, 6,53, 1,24 Hz, 2 H) 6,97 (ddd, *J*=8,45, 5,96, 1,14 Hz, 2 H) 3,90 (ddd, *J*=7,15, 5,80, 1,55 Hz, 2 H) 3,74 - 3,81 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 2,31 (s, 12 H) 1,32 - 1,46 (m, 12 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 494,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 798.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(6-bromo-3-metoxy-2-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.



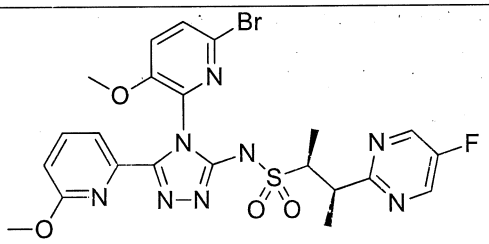
798.1

6-bromo-2-isothioxyanato-3-metoxypyriđin, Ví dụ 798.1 6-bromo-3-metoxy-pyriđin-2-amin (8,04g, 39,6mmol) trong DCM (132ml) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml. 1,1"-thiocarbonylđi-2(1H)-pyriđon (9,66g, 41,6mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 20 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu cam. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel RediSep-Sep đã đóng gói trước (120g), rửa giải bằng građien 0% đến 10% EtOAc trong DCM, để tạo ra 6-bromo-2-isothioxyanato-3-metoxypyriđin (8,6g,

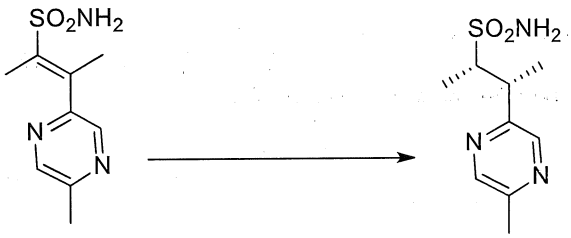
35,1mmol, hiệu suất 89%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 2 H) 3,93 (m, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 244,7 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 44

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
798.0	(2S,3R)-3-(5-flopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 6-bromo-2-isothioxyanato-3-metoxypyriđin6-bromo-2-isothioxyanato-3-metoxypyriđin (Ví dụ 798.1).	 (2S,3R)-N-(4-(6-bromo-3-metoxy-2-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 - 1,44 (m, 6 H) 3,16 (s, 3 H) 3,76 (d, *J*=2,28 Hz, 3 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 6,74 (d, *J*=7,25 Hz, 1 H) 7,25 - 7,28 (m, 1H) 7,56 (dd, *J*=8,55, 1,61 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=11,12 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,57 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 593,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 799.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.

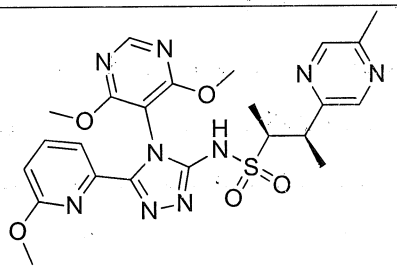


799.1

(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl) butan-2-sulfonamit, Ví dụ 799.1. Bình chịu áp lực được nạp dung dịch chứa (E)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự như đối với hợp chất 10.05 bắt đầu từ 2-bromo-5-metylpyrazin (23g, 101mmol, 1,0 đương lượng), (S)-1-[(R)-2-(đi-1-naphtylphosphino)feroxenyl]-etyl-đi-tert-butylphosphin (2,276g, 3,54mmol, 0,035 đương lượng, do Solvias cung cấp), bis(1,5-xyclooctađien)rođi(i) tetrafloborat (2,66g, 3,04mmol, 0,03 đương lượng, do Combi Block cung cấp) và kẽm triflometansulfonat (11,04g, 30,4mmol, 0,3 đương lượng, do Aldrich cung cấp) trong MeOH (230ml, 10,00ml/g). Bình phản ứng này được sục argon và được nạp lại hyđro ba lần. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hyđro (150psi) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua thanh trợ lọc Celite® và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất liệu thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột thông qua cột silicagel Redi-Sep đã đóng gói trước (80g), rửa giải bằng građien 1% đến 3% MeOH trong $CHCl_3$, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (22g, hiệu suất 95%, 70% dư chất đồng phân đối ảnh) ở dạng rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,63 (qd, J = 7,0, 4,3 Hz, 1H), 3,44 (qd, J = 7,0, 4,3 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI, ion có điện tích dương) m/z; 230,0 $(M+H)^+$. Nguyên liệu được kết tinh lại đến hơn mức dư chất đồng phân đối ảnh 99% để sử dụng tiếp.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

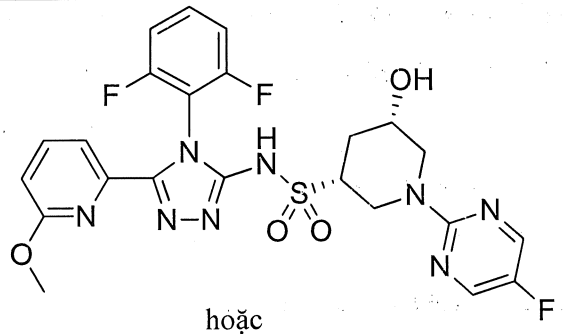
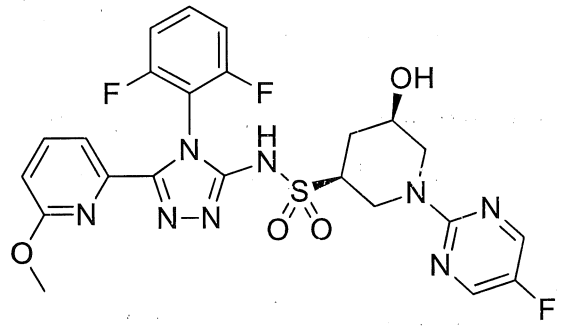
Bảng 45

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
799.0	(2S,3R)-3-(5-metyl-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), 6-metoxypi-colinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 5-i-	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz,

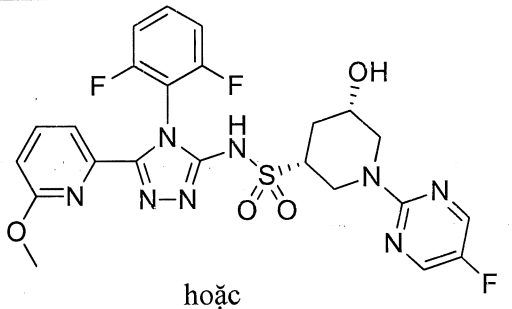
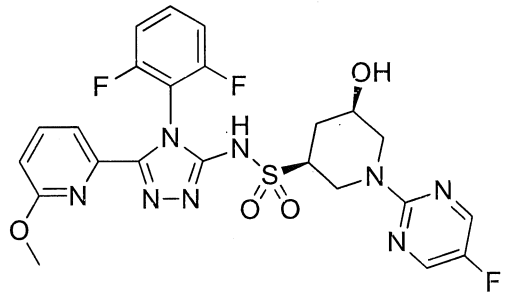
	sothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin, (Ví dụ 1.1), AcOH được sử dụng thay cho axit metan-sulfonic và cũng làm dung môi.	CD_2Cl_2) δ 1,34 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,69 (dd, *J*=7,05, 5,03 Hz, 1 H) 3,94 (S,3 H) 3,94 (S,3 H) 6,74 - 6,86 (m, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 8,37 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=0,62 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 542,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

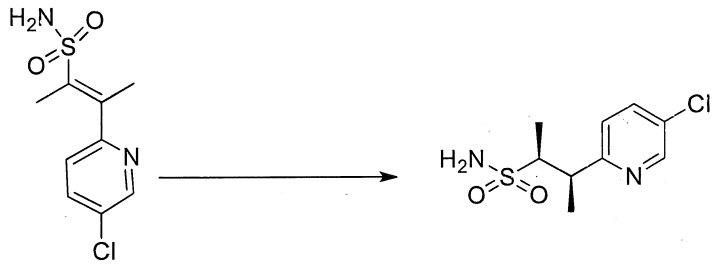
Bảng 46

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
800.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 462.3), 6-metoxy-picolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđin-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-

	Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 1,3-điflo-2-isothio-xyanatobenzen, (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường). Chất đồng phân cis được phân tách ở dạng sản phẩm chính. Hai chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp SFC không đối xứng tinh chế. Hợp chất theo Ví dụ 800.0 là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS-H. SFC: Chiralpak AS-H, 40% MeOH/CO_2.	pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,59 - 1,74 (m, 1 H) 2,44 - 2,59 (m, 2 H) 2,86 (dd, *J*=12,88, 11,38 Hz, 1 H) 3,06 - 3,16 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 5,03 - 5,13 (m, 1 H) 6,82 (dd, *J*=8,19, 0,78 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 2 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 8,27 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 563,2 $(M+H)^+$.

801.0	Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo Ví dụ 800.0. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 800.0 tạo ra pic thứ hai (pic muộn hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS-H. SFC: Chiralpak AS-H, 40% MeOH.	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,57 - 1,72 (m, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 2,85 (dd, *J*=12,88, 11,38 Hz, 1 H) 3,06 - 3,16 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 4,78 - 4,90 (m, 1 H) 5,02 - 5,14 (m, 1 H) 6,83 (dd, *J*=8,19, 0,83 Hz, 1 H) 7,17 - 7,33 (m, 2 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,27 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 563,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 802.0. Điều chế (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit.



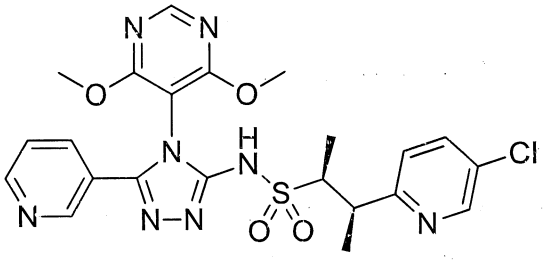
802.1

(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 802.1. Kẽm triflometan-sulfonat (2,95g, 8,11mmol), bis(1,5-xyclooctađien)rođi(I) tetrafluroborat (0,329g, 0,811mmol) và (S)-1-[(R)-2-(đi-1-naphtylphosphino)feroxenyl]-etyl-đi-tert-butylphos-phin (0,651g, 1,013mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (E)-2-(5-clopyriđin-2-yl)-etensulfonamit (10g, 40,5mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng argon và hyđro ba lần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hyđro (50psi) trong tủ hấp bé loại dung tích 200ml ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ tiếp theo làm nóng ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 16 giờ. Phản ứng được kiểm tra theo TLC về mức độ hoàn thành và cho thấy rằng nguyên liệu ban đầu hoàn toàn không còn. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm ban đầu mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silicagel 60 đến 120 mesh) bằng cách sử dụng 40% đến 45% EtOAc trong ete dầu mỏ làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn (2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (9g, 36,2mmol, 89%) ở dạng rắn màu nâu với mức dư đồng phân đối ảnh 82%. Việc kết tinh lại từ i-PrOH tạo ra chất liệu có mức dư chất đồng phân đối ảnh >97%. 1H NMR (400MHz, *DMSO-d6*) δ 1,19 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,29 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 3,46 (qd, J=7,08, 3,84 Hz, 1 H) 3,63 (qd, J=7,08, 3,84 Hz, 1 H) 6,82 (s, 2 H) 7,36 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,50, 2,70 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=2,28 Hz, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 249,0 $(M+H)^+$.

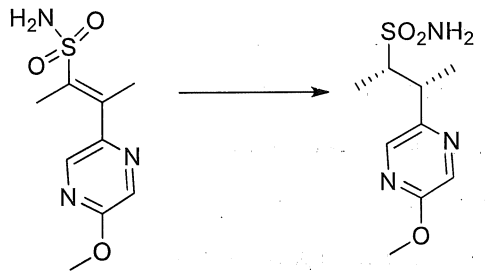
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 47

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

802.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 1,38 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 7,19 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,37, 2,51 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, *J*=8,20, 1,98, 1,79 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,63 (dd, *J*=2,20, 0,75 Hz, 1 H) 8,70 (dd, *J*=4,87, 1,66 Hz, 1 H) 11,17 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 531,2.

Ví dụ 803.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit.



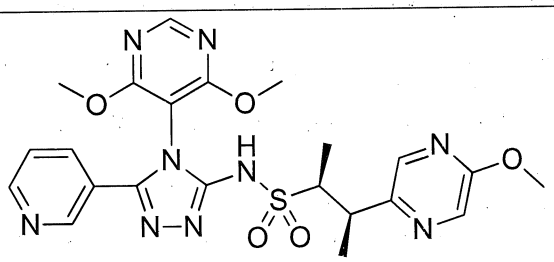
803.1

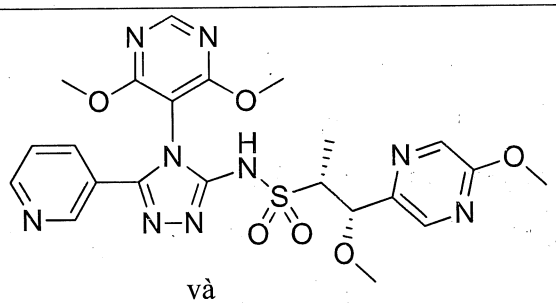
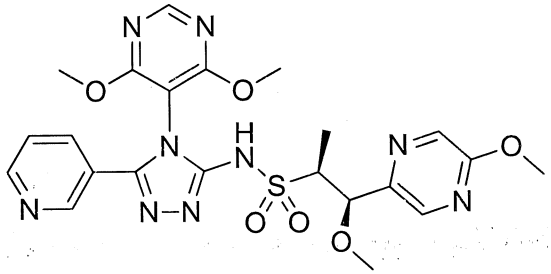
(2S,3R)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl) butan-2-sulfonamit, Ví dụ 803.1. kẽm triflometansulfonat (2,69g, 7,40mmol, 0,4 đương lượng, do Sigma Aldrich cung cấp), bis(1,5-xyclooctađien)rođi(I) tetrafluroborat (0,446g, 1,110mmol, 0,06 đương lượng, do Combi Block cung cấp) và (S)-1-[(R)-2-(đi-1-naphtylphosphino)feroxenyl]-etyl-đi-tert-

butylphosphin (1,189g, 1,85mmol, 0,1 đương lượng, do Solvias cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa (E)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)but-2-en-2-sulfonamit (điều chế được theo cách tương tự như đối với hợp chất 10.05 bắt đầu từ 2-bromo-5-metoxypyrazin, 4,5g, 18,50mmol) trong MeOH (60ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng argon và hyđro ba lần và khuấy trong khí quyển hyđro (50 psi) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 80 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và nguyên liệu thu được bằng cách đó tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (60 đến 120 mesh) bằng cách sử dụng 35% đến 40% EtOAc trong hexan làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,2g, 13,05mmol, 70,5%, 93% dư đồng phân đối ảnh) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,90 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 7,1, 4,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,38 (m, 1H), 1,32 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,23 – 1,21 (m, 3H). MS (ESI ion +) m/z: 246,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ A bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

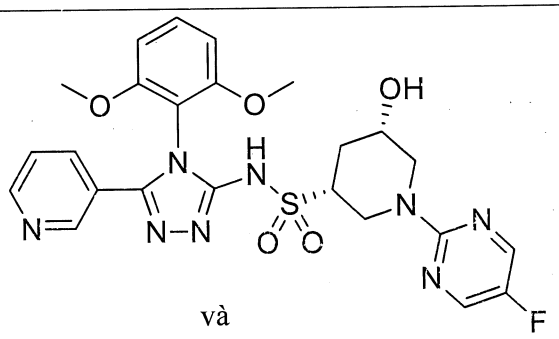
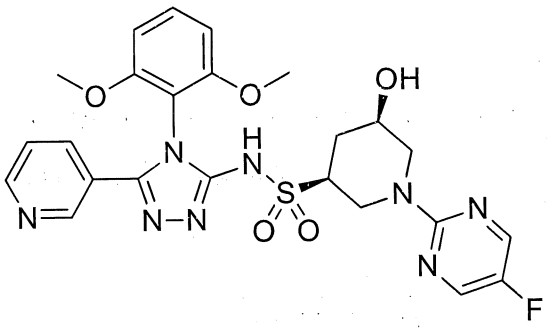
Bảng 48

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
803.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 803.1), nicotin-ohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-is-othioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 1,34 (d, J=7,00 Hz, 3 H) 1,39 (d, J=7,15 Hz, 3 H) 3,55 (dd, J=6,97, 5,00 Hz, 1 H) 3,68 (dd, J=7,10, 5,03 Hz, 1 H) 3,99 (m, 9 H) 7,75 (dd, J=7,64, 5,31 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=1,19 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,57 (s,

		1 H) 8,83 (dd, *J*=5,34, 1,45 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=1,45 Hz, 1 H) 10,88 (br. s., 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 528,2 $(M+H)^+$.
804.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit và (1S,2R)-1-metoxy-1-(5-metoxypyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 14.2), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1). AcOH được sử dụng thay cho axit metansulfonic và cũng làm dung môi.	 và  (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ δ 1,24 (d, *J*=3,0 Hz, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,46 (qd, *J*=7,03, 3,06 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,95 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 7,28 - 7,31 (m, 1 H) 7,71 (dt, *J*=8,02, 1,95 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,30 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,58 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 8,63 (dd, *J*=4,87, 1,61 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,1 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

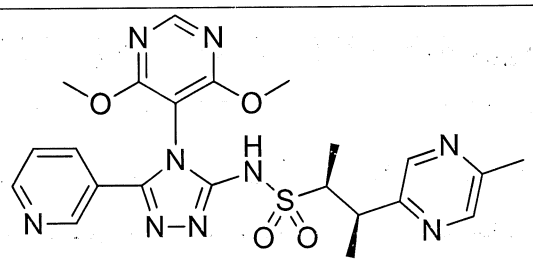
Bảng 49

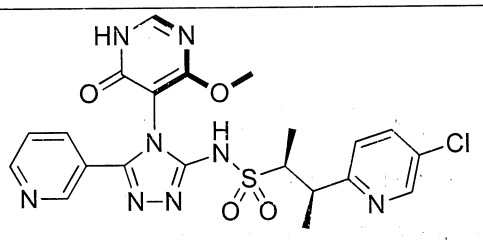
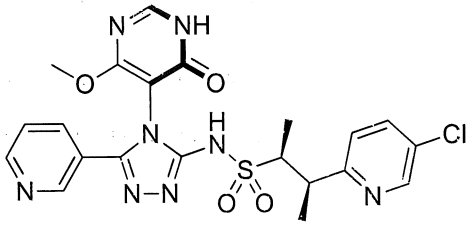
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
805.0	(3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-hyđroxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 462.3), chất đồng phân cis thu được bằng cách kết tinh lại hỗn hợp này từ DCM/EtOAc) và 3-(5-bromo-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyriđin (Ví dụ 2.1).	 và  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit và (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 0,77 - 1,87 (m, 1 H) 2,47 - 2,53 (m, 1 H) 2,87 (dd, *J*=12,75, 9,54 Hz, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 7 H) 4,63 (dd, *J*=12,70, 4,46 Hz, 1 H) 4,86 (dd, *J*=13,06, 3,89 Hz, 1 H) 6,71

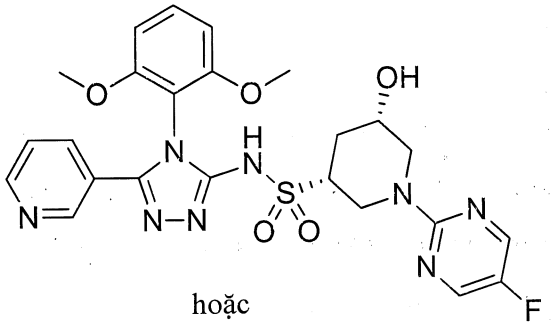
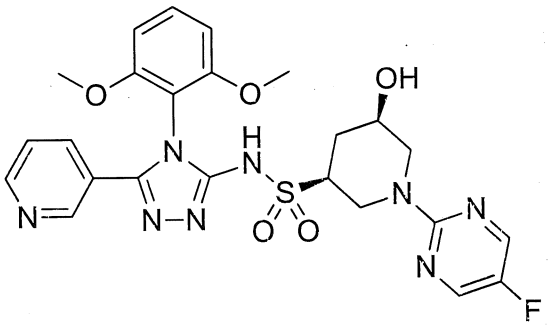
		(dd, *J*=8,58, 0,86 Hz, 2 H) 7,30 (ddd, *J*=8,01, 4,92, 0,75 Hz, 1 H) 7,50 (t, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,75 (dt, *J*=8,06, 1,96 Hz, 1 H) 8,23 (s, 2 H) 8,62 - 8,65 (m, 2 H) 11,13 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,0 $(M+H)^+$.

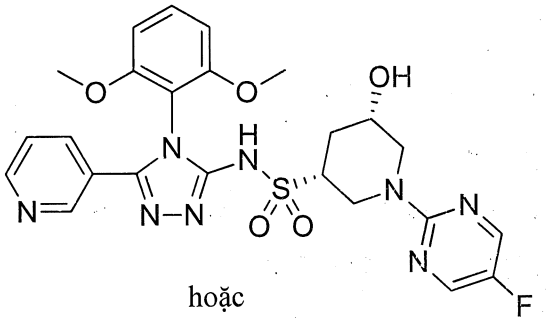
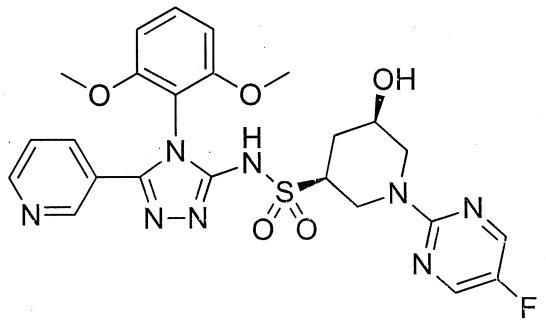
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

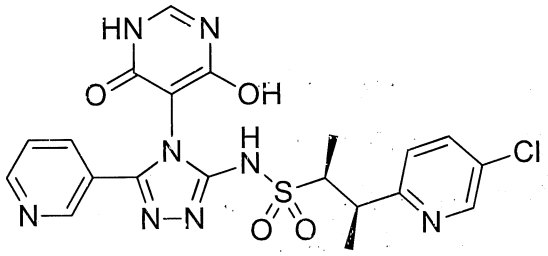
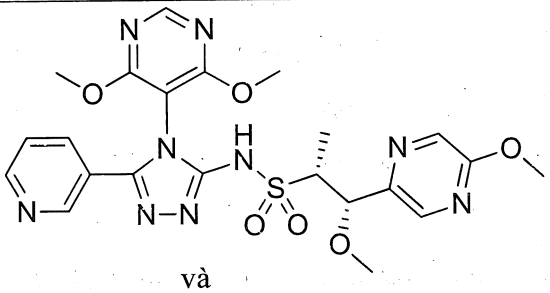
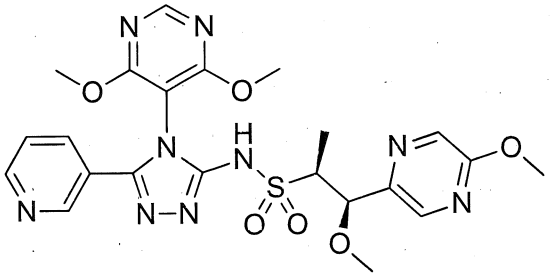
Bảng 50

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
806.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 (2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,32 (d, *J*=6,95 Hz, 3 H) 1,36 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,97 (s 3 H) 3,97 (s 3 H) 7,49 (ddd, *J*=8,03, 4,95, 0,80 Hz, 1 H) 7,86 (dt, *J*=8,03, 1,94 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,62 - 8,68 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 512,2 $(M+H)^+$.

807.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1). Hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách là sản phẩm phụ từ Ví dụ 802.0	 và  (2S,3R,M)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit và (2S,3R,P)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,28 - 1,35 (m, 3 H) 1,35 - 1,42 (m, 3 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 3,64 - 3,78 (m, 1 H) 3,96 (d, *J*=2,23 Hz, 3 H) 7,42 (dd, *J*=12,21, 8,47 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=7,98, 5,08 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, *J*=8,47, 4,25, 2,57 Hz, 1 H) 8,10 (dt, *J*=8,02, 1,69 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=2,13 Hz, 1 H) 8,49 - 8,56 (m, 1 H) 8,72 (dd, *J*=5,08, 1,55 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 517,0 $(M+H)^+$.

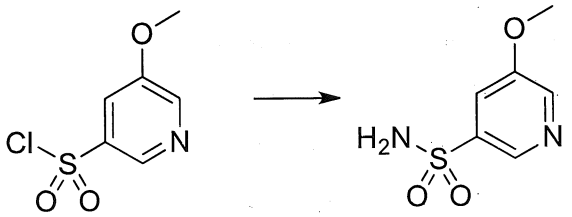
808.0	Tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 805.0 trên cột Chiralpak AS-H, 30% MeOH / CO_2, tạo ra pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS.	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1,58 - 1,71 (m, 1 H) 2,51 (dd, *J*=12,54, 10,68 Hz, 2 H) 2,84 (dd, *J*=12,85, 11,40 Hz, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,78 - 4,84 (m, 1 H) 5,08 (dt, *J*=12,97, 1,94 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=8,58, 2,51 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J*=7,44, 5,00 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,84 (ddd, *J*=8,16, 1,92, 1,79 Hz, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,55 - 8,59 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,2 $(M+H)^+$.

809.0	Tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 805.0, trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 808.0 tạ ra pic thứ hai (pic muộn hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS.	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 1,56 - 1,73 (m, 1 H) 2,51 (dd, *J*=12,59, 10,68 Hz, 2 H) 2,79 - 2,90 (m, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 1 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,88 - 3,99 (m, 1 H) 4,83 - 4,85 (m, 1 H) 5,04 - 5,12 (m, 1 H) 6,81 (dd, *J*=8,58, 2,46 Hz, 2 H) 7,42 (dd, *J*=7,46, 4,98 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,84 (dt, *J*=8,11, 1,88 Hz, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,56 - 8,60 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 557,1 $(M+H)^+$.

810.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1). Hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách là sản phẩm phụ từ Ví dụ 802,.0	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-hyđroxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,34 (d, *J*=7,00 Hz, 3 H) 1,40 (d, *J*=7,05 Hz, 3 H) 3,56 (dd, *J*=6,97, 4,74 Hz, 1 H) 3,74 (dd, *J*=7,10, 4,77 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,45 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=7,90, 5,16 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J*=8,50, 2,49 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,38 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=4,46 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 503,0 $(M+H)^+$.
811.0	Tách không đối xứng theo phương pháp SFC đối với hợp chất theo Ví dụ 804.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic thứ nhất (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột Chiralpak AS-H, 15% MeOH.	 và  (1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit và

		(1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (d, J = 2,9 Hz, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,53 (dd, *J*=7,07, 3,08 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 5,02 (d, *J*=2,90 Hz, 1 H) 7,35 (ddd, *J*=8,01, 4,90, 0,78 Hz, 1 H) 7,78 (dt, *J*=8,01, 1,96 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=0,73 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=1,35 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,65 (d, *J*=1,55 Hz, 1 H) 8,70 (dd, *J*=4,87, 1,66 Hz, 1 H) 11,18 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 544,2 $(M+H)^+$.

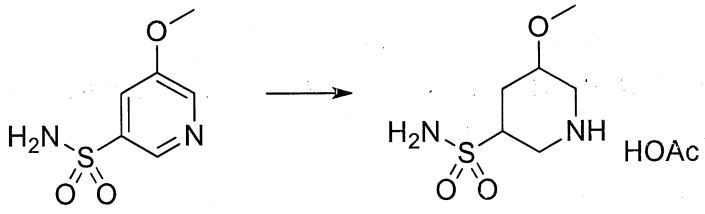
Ví dụ 812.0. Điều chế (3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit.



812.1 812.2

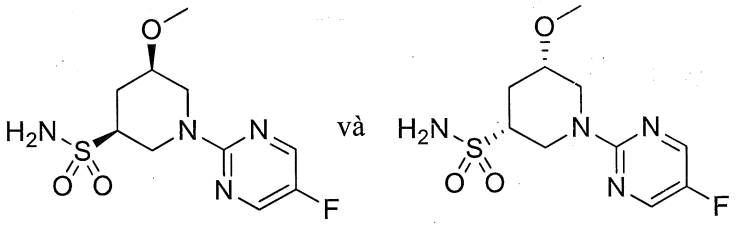
5-metoxypyriđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.2. Hỗn hợp phản ứng 5-metoxypyriđin-3-sulfonyl clorua (do Enamin, KIEV, Ukraina cung cấp trên thị trường) (1,0g, 4,82mmol) và amoniac (dung dịch 0,5M trong 1,4-đioxan, 0,96ml, 48,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 23°C trong thời gian 30 phút. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng đioxan. Dung dịch kết hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,91g, hiệu

suất 100%) ở dạng bọt màu vàng nhạt, mà được dùng ở dạng đó bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS-ESI (dương) m/z: 189,2 $(M+H)^+$.



812.2 812.3

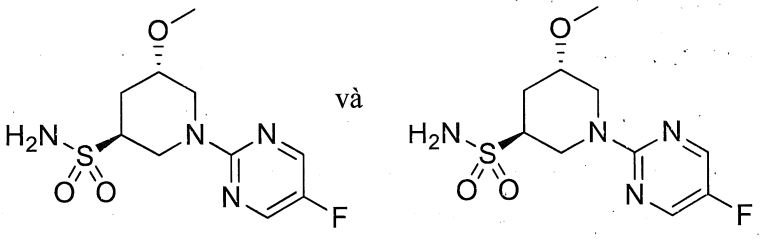
5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit axetat, Ví dụ 812.3. Dung dịch chứa 5-metoxy-pyriđin-3-sulfonamit (0,9g, 4,78mmol) trong AcOH (31,9ml) được sục khí argon trong thời gian 2 phút trước khi platin (IV) oxit ((1,09g, 4,78mmol) được bổ sung vào dưới dòng argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C dưới áp suất khí hyđro 45psi trong thời gian 38 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,22g, hiệu suất 100%) ở dạng bọt màu vàng nhạt, mà được dùng ở dạng đó cho bước tiếp theo. LCMS-ESI (dương) m/z: 195,2 $(M+H)^+$.



812.4

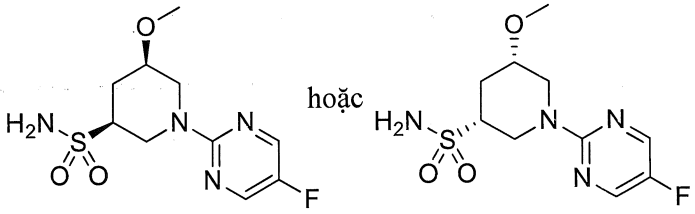
(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.4. 5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit axetat, (hợp chất 812.3, 2,45g, 9,62mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (16,75ml, 96mmol) và 2-clo-5-flopyrimiđin (6,37g, 48,1mmol) trong DMSO (48ml) được bổ sung vào bình loại dung tích 40ml (có vách xả áp). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 23 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị sự hình thành sản phẩm của mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl, nước muối và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh

chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước RediSep-Sep (40g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOH/EtOAc theo tỷ lệ 1/3 trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất 812.4 (0,51g, hiệu suất 18%) ở dạng rắn màu trắng, LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



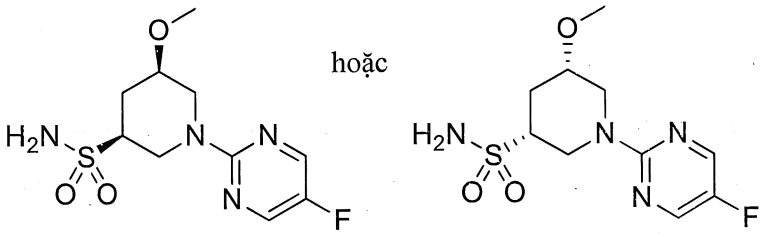
812.5

(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.5. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 812.4 tạo ra hợp chất 812.5 (0,24g, 0,832mmol, hiệu suất 8,65%) ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



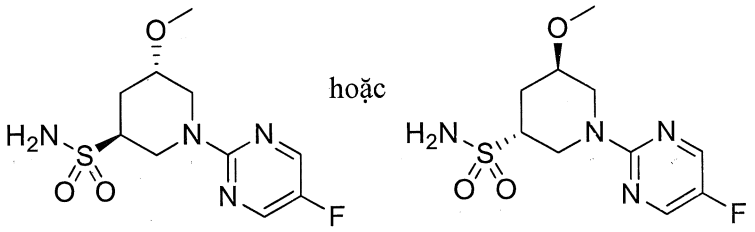
812.6

(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.6. Hợp chất theo Ví dụ 812.6 thu được bằng cách tách không đối xứng hợp chất 812.4 trên SFC bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Chiralpak AD-H, 30% MeOH / CO_2, với 0,2% DEA. Hợp chất theo Ví dụ 812.6 là pic rửa giải ra sớm hơn trên cột Chiralpak AD-H. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,65 (td, J=12,28, 10,88 Hz, 1 H) 2,57 - 2,72 (m, 2 H) 2,98 (dd, J=13,06, 11,40 Hz, 1 H) 3,14 (ddt, 1 H) 3,27 - 3,36 (m, 1H) 3,45 (s, 3 H) 4,97 (ddt, 1 H) 5,17 (ddt, 1 H) 8,32 (d, J=0,62 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



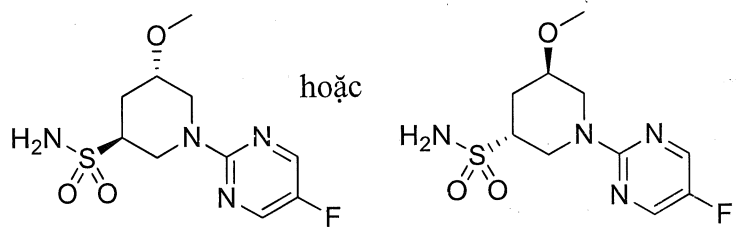
812.7

(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.7. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 812.6 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 812.7. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,65 (td, J=12,28, 10,88 Hz, 1 H) 2,57 - 2,71 (m, 2 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H) 3,14 (ddt, 1 H) 3,31 - 3,36 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 4,97 (ddt, 1 H) 5,17 (ddt, 1 H) 8,32 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.



812.8

(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.8. Hợp chất theo Ví dụ 812.8 thu được bằng cách tách không đối xứng 812.4 trên SFC bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Chiralpak AD-H, 25% MeOH / CO_2, với 0,2% DEA. Hợp chất 812.8 là pic rửa giải ra sớm hơn trên cột Chiralpak AD-H. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,98 (ddd, J=13,42, 12,39, 3,01 Hz, 1 H) 2,41 - 2,51 (m, 1 H) 2,98 (dd, J=14,31, 1,66 Hz, 1 H) 3,10 (dd, J=13,06, 11,20 Hz, 1 H) 3,29 - 3,36 (m, 1 H) 3,32 (s, 3H) 3,66 - 3,71 (m, 1 H) 4,98 (dq, J=14,38, 2,19 Hz, 1 H) 5,18 (ddt, 1 H) 8,29 (d, J=0,83 Hz, 2 H) LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.

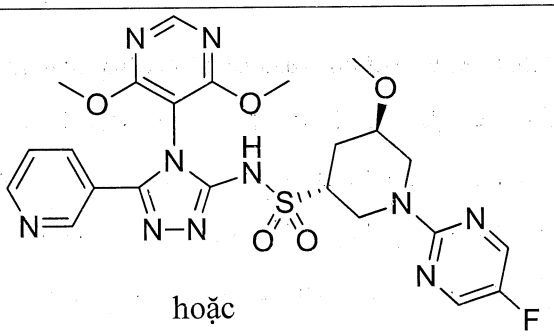
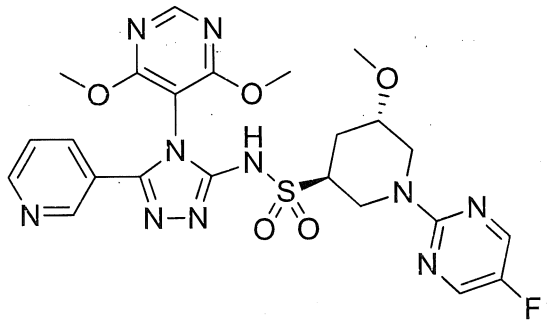


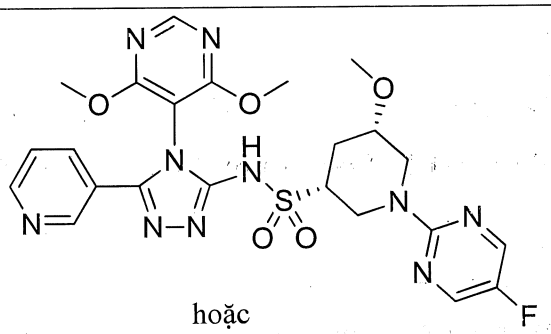
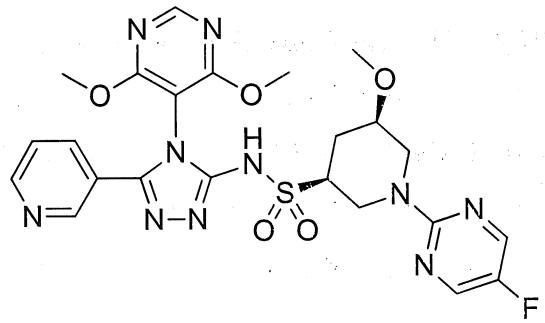
812.9

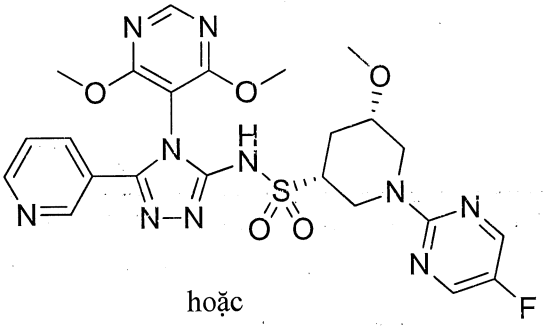
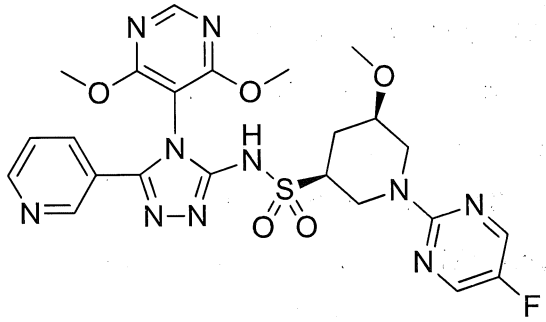
(3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 812.9. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 812.7 tạo ra hợp chất theo Ví dụ 812.9. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,96 (ddd, *J*=13,39, 12,45, 2,93 Hz, 1 H) 2,44 (dt, *J*=13,48, 1,89 Hz, 1 H) 2,97 (dd, *J*=14,33, 1,58 Hz, 1 H) 3,08 (dd, *J*=13,01, 11,14 Hz, 1 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 3,32 (s, 3H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,87 - 5,00 (m, 1 H) 5,16 (dt, *J*=13,02, 1,91 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=0,67 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 291,0 $(M+H)^+$.

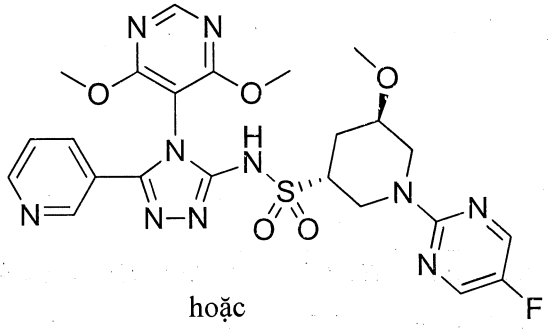
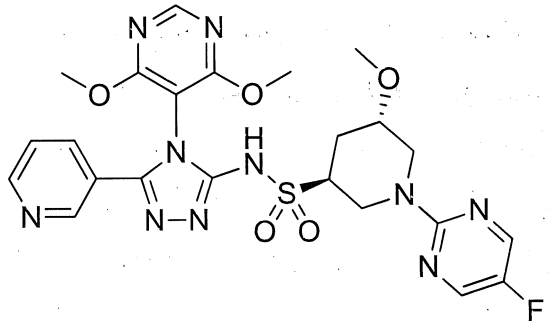
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

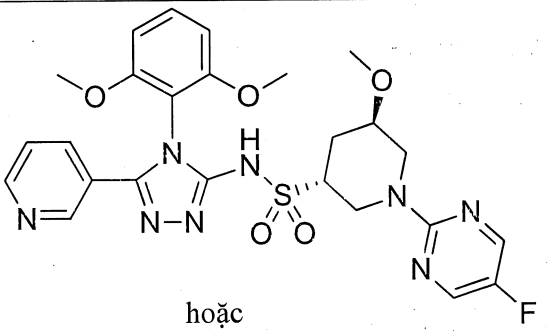
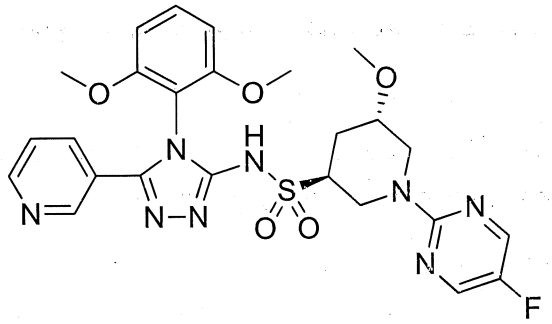
Bảng 51

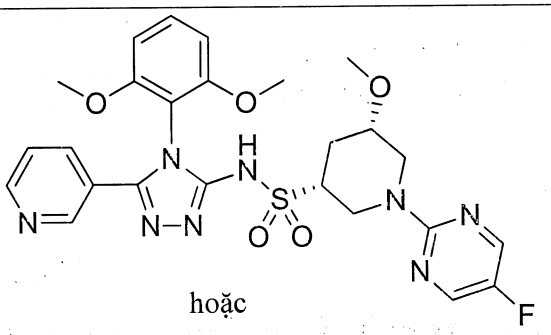
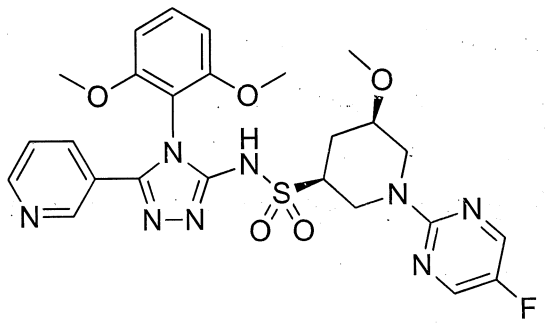
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
812.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.8), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 hoặc  (3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR

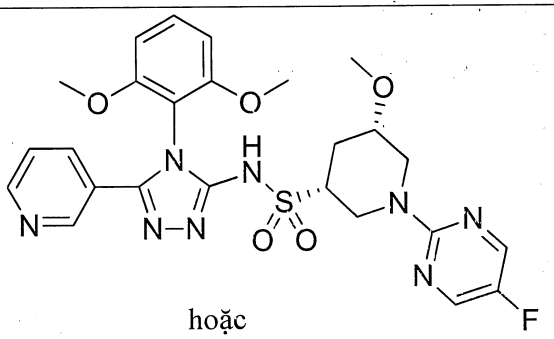
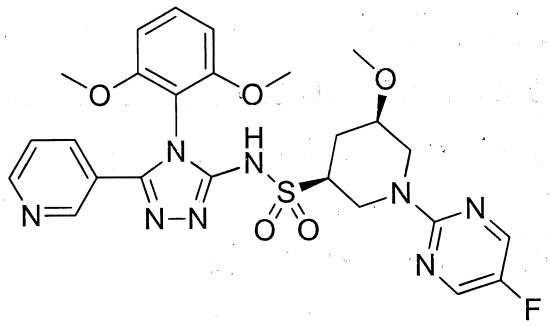
		(400MHz, CD_3OD) δ 1,94 (td, *J*=12,78, 2,85 Hz, 1 H) 2,36 (d, *J*=13,32 Hz, 1 H) 2,94 (d, *J*=13,68 Hz, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 1 H) 3,26 - 3,29 (m, 3 H) 3,33 - 3,35 (m, 1 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,89 - 4,98 (m, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,01, 5,05 Hz, 1 H) 7,93 (dt, *J*=8,05, 1,76 Hz, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,26 (s, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,68 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.
813.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.6), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 hoặc  (3S,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,50 - 1,63 (m, 1 H) 2,49 (dd,

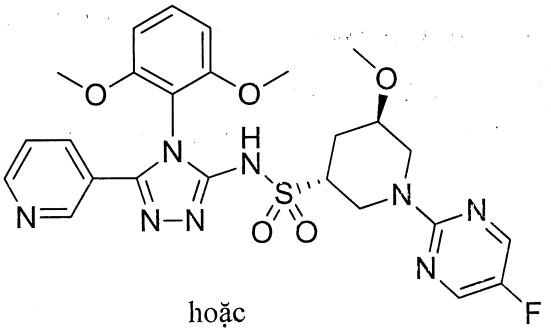
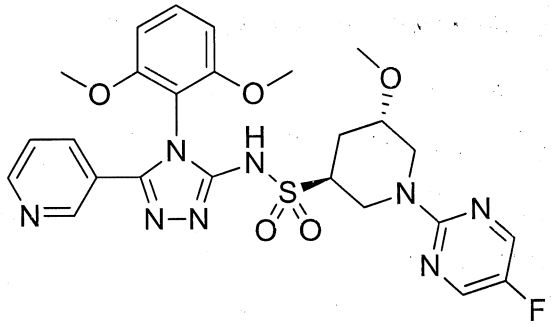
		J=12,65, 10,57 Hz, 1 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 2,85 (s, 1 H) 3,12 (tt, *J*=11,97, 3,78 Hz, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,98 (dd, *J*=12,59, 4,41 Hz, 1 H) 5,05 - 5,13 (m, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,03, 5,03 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,99 Hz, 1 H) 8,30 (s, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 8,67 - 8,70 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.
814.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.7), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 hoặc  (3S,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,56 (q, *J*=12,09 Hz, 1 H) 2,49 (dd, *J*=12,57, 10,65 Hz, 1 H) 2,59 (d, *J*=11,97 Hz, 1 H) 2,86 (d, *J*=12,75 Hz, 1

		H) 3,12 (tt, *J*=11,97, 3,73 Hz, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,98 (dd, *J*=12,67, 4,54 Hz, 1 H) 5,05 - 5,14 (m, 1 H) 7,56 (dd, *J*=7,98, 5,08 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,95 Hz, 1 H) 8,30 (s, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 8,69 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.
815.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.9), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1).	 hoặc  (3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,94 (td, *J*=12,76, 2,93 Hz, 1 H) 2,36 (d, *J*=13,48 Hz, 1 H) 2,94 (dd, *J*=14,28, 1,43 Hz, 1 H) 3,07 (dd, *J*=12,93, 11,01 Hz, 1 H) 3,29 (s, 3

		H) 3,30 - 3,35 (m., 1 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,88 - 4,96 (m, 1 H) 5,05 (dt, *J*=12,85, 1,92 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=7,85, 4,69 Hz, 1 H) 7,93 (dt, *J*=8,12, 1,87 Hz, 1 H) 8,26 (s, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,66 - 8,70 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 573,2 $(M+H)^+$.
816.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.8), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,95 (ddd, *J*=13,48, 12,08, 2,95 Hz, 1 H) 2,46 (ddd, *J*=13,48, 1,81, 1,71 Hz, 1 H) 2,92 (dd, *J*=14,15, 1,71 Hz, 1 H) 3,14 (dd, *J*=13,06, 10,99 Hz, 1 H) 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,62 (br. s., 1 H) 3,74 (s, 3

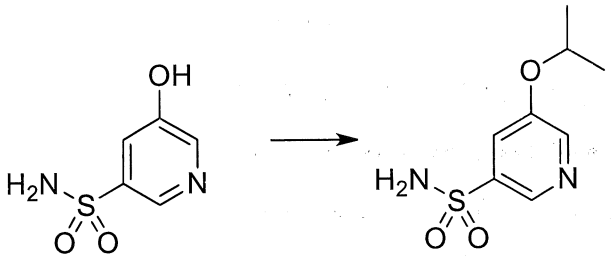
		H) 3,74 (s, 3 H) 4,89 (d, *J*=12,85 Hz, 1 H) 5,09 - 5,15 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (t, *J*=6,34 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,79 (dt, *J*=8,06, 1,93 Hz, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,61 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=4,87 Hz, 1 H) 11,09 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.
817.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.4), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,48 - 1,60 (m, 1 H) 2,45 (dd, *J*=12,65, 10,57 Hz, 1 H) 2,53 - 2,63 (m, 1 H) 2,82 (dd, *J*=12,85, 11,51 Hz, 1 H) 3,00 - 3,16 (m, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

		4,92 - 5,00 (m, 1 H) 5,04 - 5,13 (m, 1 H) 6,81 (dd, *J*=8,55, 1,55 Hz, 2 H) 7,43 (dd, *J*=7,75, 5,21 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 8,29 (s, 2 H) 8,54 - 8,63 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.
818.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.7), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 - 1,71 (m, 1 H) 2,49 (dd, *J*=12,65, 10,47 Hz, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 1 H) 2,89 (dd, *J*=12,96, 11,51 Hz, 1 H) 3,05 - 3,14 (m, 1 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 3,42 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 4,96 (ddd, *J*=12,65, 2,90, 1,76 Hz, 1 H)

		5,12 - 5,22 (m, 1 H) 6,61 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,77 (dt, *J*=8,03, 2,00 Hz, 1 H) 8,18 (s, 2 H) 8,63 (d, *J*=9,21 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 11,33 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 571,1 $(M+H)^+$.
819.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,-5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-metoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 812.9), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,95 (ddd, *J*=13,48, 12,13, 2,90 Hz, 1 H) 2,46 (dt, *J*=13,42, 1,79 Hz, 1 H) 2,92 (dd, *J*=14,10, 1,76 Hz, 1 H) 3,13 (dd, *J*=13,06, 10,99 Hz, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,43 (t, *J*=11,56 Hz, 1 H) 3,58 - 3,65 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 4,85 -

		4,93 (m, 1 H) 5,08 - 5,16 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,79 (dt, *J*=8,01, 1,96 Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 8,60 - 8,66 (m, 2 H) 11,20 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 571,2 $(M+H)^+$.

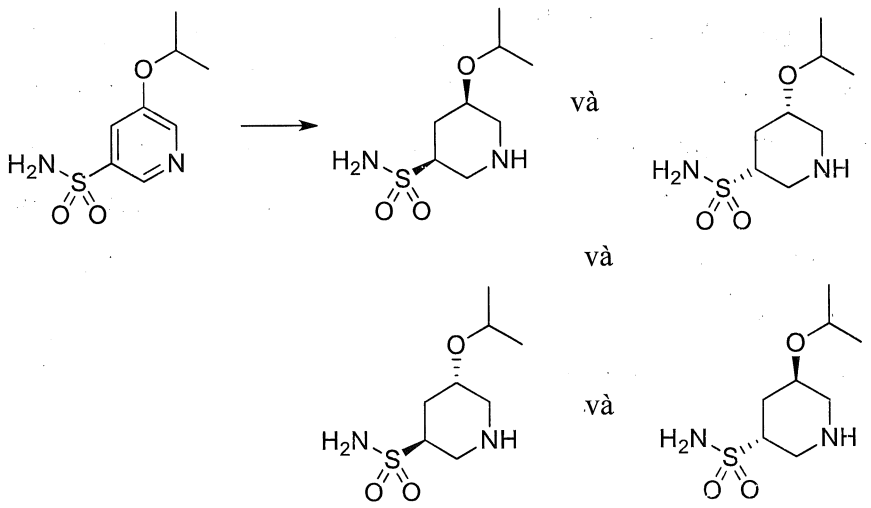
Ví dụ 820.0. Điều chế (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit.



462.1 820.1

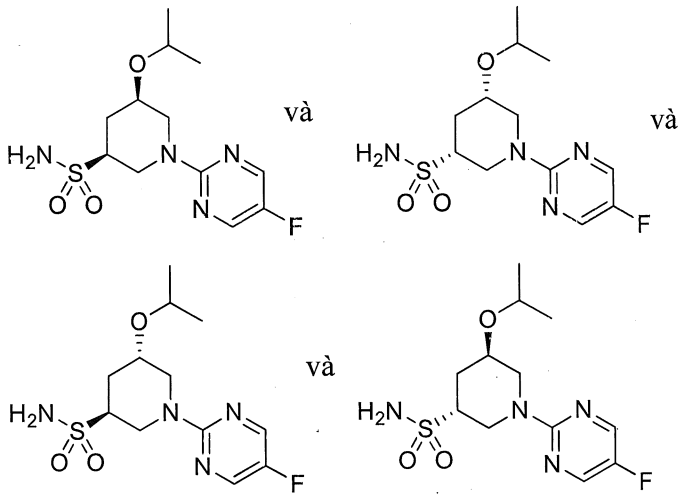
5-isopropoxypyriđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.1. Triphenylphosphin (1,99g, 7,58mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 5-hyđroxypyriđin-3-sulfonamit (1,1g, 6,32mmol) trong THF (16ml) và isopropanol (16ml). Hỗn hợp này được sục argon trong thời gian 3 phút trước khi điisopropyl azođicarboxylat (1,49ml, 7,58mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ 0°C trong dòng N_2. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel RediSep-Sep đã đóng gói trước (40g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong heptan, để tạo ra các phân đoạn sản phẩm đã được làm giàu, mà được kết hợp và chiết bằng dung dịch HCl 1N. Sản phẩm mong muốn được làm giàu trong dung dịch nước có tính axit, mà sau đó được cải biến bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH>8. Tiếp đó, dung dịch nước có tính kiềm được chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất

820.1, 5-isopropoxypyriđin-3-sulfonamit (0,95g, hiệu suất 70%), ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương), m/z: 217,2 $(M+H)^+$.



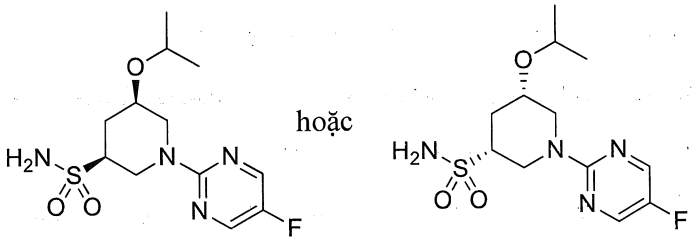
820.1 820.2

(3S,5R)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5R)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5S)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.2. Dung dịch chứa hợp chất 820.1, 5-isopropoxypyriđin-3-sulfonamit (1,8g, 8,32mmol), trong AcOH (41,6ml) được sục khí argon trong thời gian 2 phút trước khi platin (IV) oxit (1,89g, 8,32mmol) được bổ sung vào dưới dòng argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 23°C dưới áp suất khí hyđro 45psi trong thời gian hai ngày. Tiếp theo, tác nhân lọc có nhãn Celite® (5g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được lọc và dung dịch được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm hỗn hợp ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương), m/z: 223,3 $(M+H)^+$.



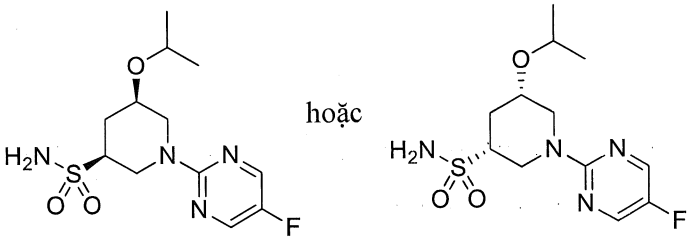
820.3

(3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.3. (3S,5R)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5R)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3S,5S)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit và (3R,5S)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit (2,0g, 4,96mmol) và 2-clo-5-flopyrimiđin (3,29g, 24,79mmol) được bổ sung vào bình loại dung tích 40ml (với vách xả áp). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 21 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng đã hoàn thành. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước RediSep-Sep (40g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất 820.3 ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (0,5g, 1,6mmol, hiệu suất 32%) ở dạng rắn màu trắng đục. LCMS-ESI (dương), m/z: 319,2 $(M+H)^+$.



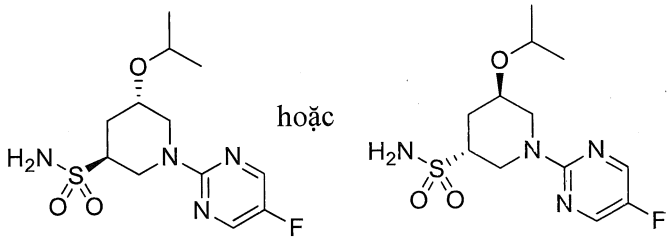
820.4

(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R-,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.4. Hợp chất 820.3 được tách theo phương pháp SFC trên cột Chiralpak AS-H bằng cách sử dụng 15% MeOH / CO_2. Các hợp chất 820.4 và 820.5 là cặp chất đồng phân đối ảnh, hợp chất 820.4 là pic thứ hai trong số 4 chất đồng phân (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS-H. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,96 (ddd, *J*=13,39, 12,45, 2,93 Hz, 1 H) 2,44 (dt, *J*=13,48, 1,89 Hz, 1 H) 2,97 (dd, *J*=14,33, 1,58 Hz, 1 H) 3,08 (dd, *J*=13,01, 11,14 Hz, 1 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,87 - 5,00 (m, 1 H) 5,16 (dt, *J*=13,02, 1,91 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=0,67 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



820.5

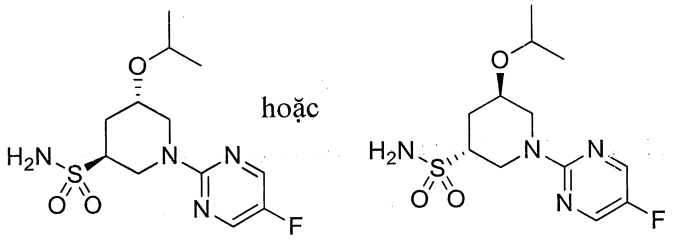
(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R-,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.5. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 820.4 tạo ra hợp chất 820.5 là pic thứ ba. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,96 (ddd, *J*=13,39, 12,45, 2,93 Hz, 1 H) 2,44 (dt, *J*=13,48, 1,89 Hz, 1 H) 2,97 (dd, *J*=14,33, 1,58 Hz, 1 H) 3,08 (dd, *J*=13,01, 11,14 Hz, 1 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 4,87 - 5,00 (m, 1 H) 5,16 (dt, *J*=13,02, 1,91 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=0,67 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



820.6

(3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3S-,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.6. Các hợp

chất 820.6 và 820.7 là cặp chất đồng phân đối ảnh (3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit. Hợp chất 820.6 là pic thứ nhất trong số 4 chất đồng phân (pic sớm hơn so với chất đồng phân đối ảnh nghịch của nó) trên cột AS-H trong các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 820.4. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,08 (d, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,98 (ddd, *J*=13,19, 12,15, 2,95 Hz, 1 H) 2,33 (dtdd, *J*=13,26, 3,68, 3,68, 1,97, 1,87 Hz, 1 H) 3,01 (dd, *J*=14,10, 1,66 Hz, 1 H) 3,13 (dd, *J*=13,06, 10,99 Hz, 1 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 3,74 (dt, *J*=12,13, 6,06 Hz, 1 H) 3,86 - 3,93 (m, 1 H) 4,77 - 4,83 (m, 1 H) 5,11 (ddt, *J*=13,05, 3,69, 1,79, 1,79 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=0,62 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.



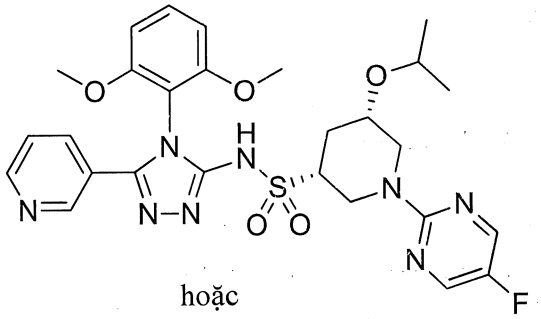
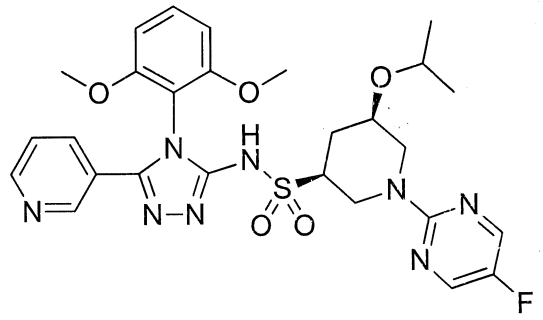
820.7

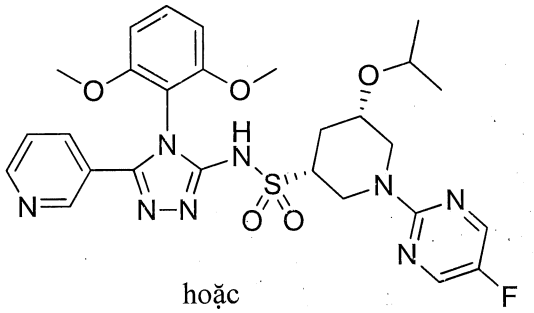
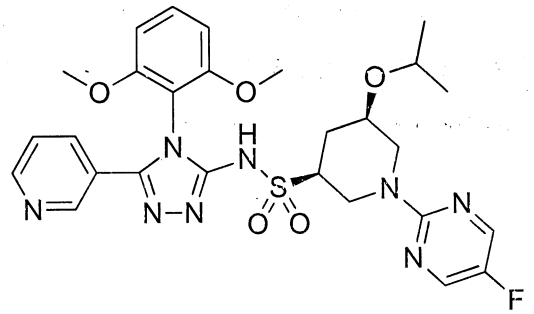
(3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3S-,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit, Ví dụ 820.7. Việc tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 820.4 tạo ra hợp chất 820.7 là pic thứ tư. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,08 (d, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,98 (ddd, *J*=13,19, 12,15, 2,95 Hz, 1 H) 2,33 (dtdd, *J*=13,26, 3,68, 3,68, 1,97, 1,87 Hz, 1 H) 3,01 (dd, *J*=14,10, 1,66 Hz, 1 H) 3,13 (dd, *J*=13,06, 10,99 Hz, 1 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 3,74 (dt, *J*=12,13, 6,06 Hz, 1 H) 3,86 - 3,93 (m, 1 H) 4,77 - 4,83 (m, 1 H) 5,11 (ddt, *J*=13,05, 3,69, 1,79, 1,79 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=0,62 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) M/Z: 319,2 $(M+H)^+$.

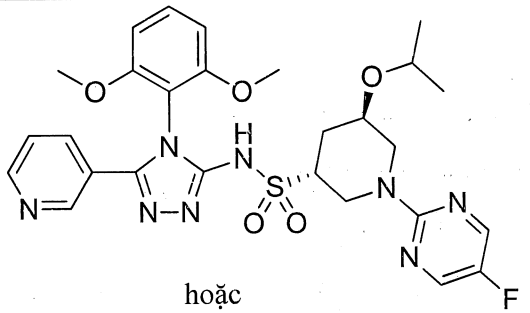
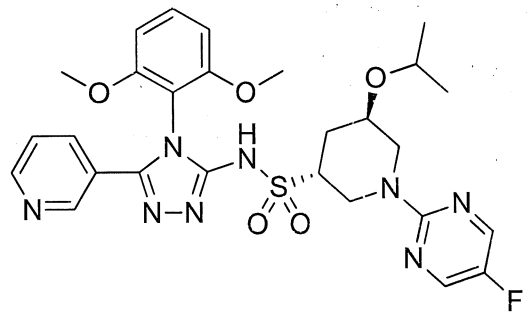
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

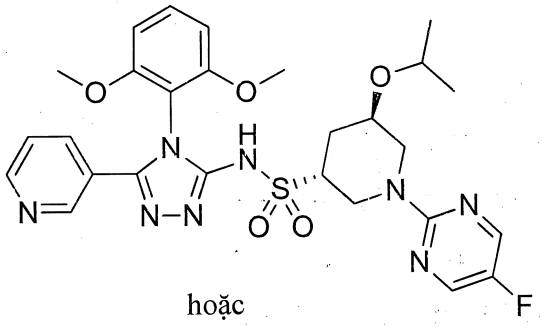
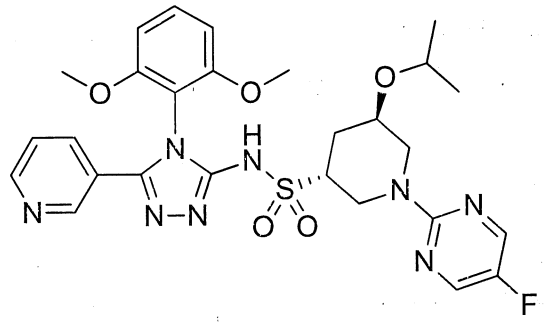
Bảng 52

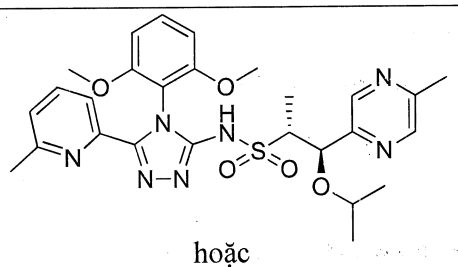
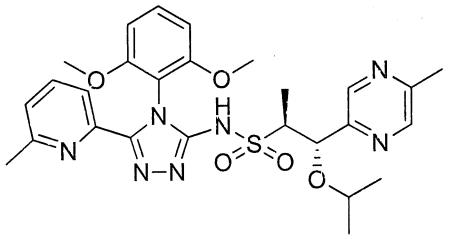
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

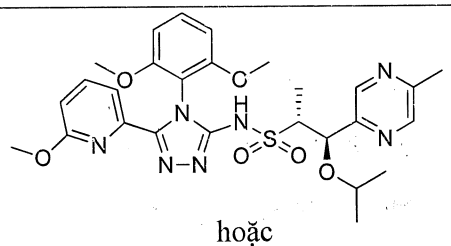
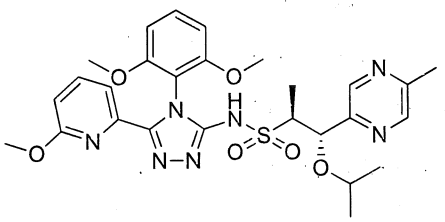
820.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-is-opropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5-S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 820.4), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đ-imetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,17 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) 2,45 - 2,57 (m, 2 H) 2,82 - 2,91 (m, 1 H) 3,06 - 3,15 (m, 1 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 3,75 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 4,85 (dd, *J*=12,85, 4,66 Hz, 1 H) 5,11 - 5,18 (m, 1 H) 6,64 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,43 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,49 (dd, *J*=7,93, 5,13 Hz, 1 H) 8,00 (dt, *J*=8,11, 1,75 Hz, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,63 - 8,72 (m, 2 H) 9,35 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

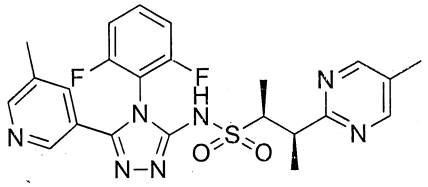
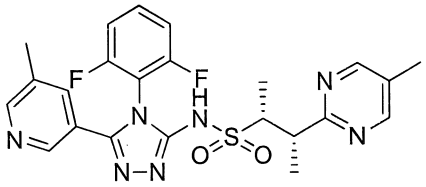
821.0	(3S,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5-S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 820.5), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đ-imetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit. H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,15 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,63 - 1,73 (m, 1 H) 2,40 - 2,56 (m, 2 H) 2,84 (dd, *J*=12,54, 10,99 Hz, 1 H) 2,99 - 3,14 (m, 1 H) 3,28 - 3,40 (m, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 4,83 (dd, *J*=12,70, 4,72 Hz, 1 H) 5,06 - 5,17 (m, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,89 (dt, *J*=8,24, 1,79 Hz, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 8,60 - 8,68 (m, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.

822.0	(3R,5R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-is-opropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3S,5-S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 820.6), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đ-imetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,06 (d, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,99 (ddd, *J*=13,29, 11,53, 3,06 Hz, 1 H) 2,27 - 2,33 (m, 1 H) 3,01 (dd, *J*=13,84, 1,81 Hz, 1 H) 3,24 (dd, *J*=13,22, 10,42 Hz, 1 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H) 3,66 - 3,73 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,63 - 4,69 (m, 1 H) 4,96 - 5,02 (m, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,43 (t, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,49 (t, *J*=6,40 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=5,08 Hz, 1 H). LCMS-ESI

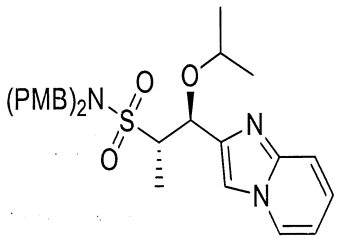
		(dương) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.
823.0	(3S,5S)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit hoặc (3R,5-R)-1-(5-flopyrimiđin-2-yl)-5-isopropoxypiperiđin-3-sulfonamit (Ví dụ 820.7), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 2-isothioxyanato-1,3-đ-imetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-p-yriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-pipe-riđinsulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,91 (d, *J*=6,12 Hz, 3 H) 1,06 (d, *J*=6,01 Hz, 3 H) 1,99 (ddd, *J*=13,24, 11,53, 3,11 Hz, 1 H) 2,27 - 2,34 (m, 1 H) 3,01 (dd, *J*=13,89, 1,87 Hz, 1 H) 3,25 (dd, *J*=13,16, 10,47 Hz, 1 H) 3,51 (t, *J*=10,94 Hz, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,66 (dt, *J*=13,99, 1,55 Hz, 1 H) 4,96 - 5,02 (m, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,94 (ddd, *J*=8,27, 1,89, 1,66 Hz, 1

		H) 8,16 (s, 2 H) 8,67 (d, *J*=6,11 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 599,2 $(M+H)^+$.
824.0	(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metyl-pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.4), 6-metyl-picolinohyđrazit (Ví dụ 3.4), 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metylpyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*=2,1, 8,7 Hz, 2H), 4,78 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,03 (d, *J*=1,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J*=2,5 Hz, 3H), 0,86 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 568,2 $(M+H)^+$.

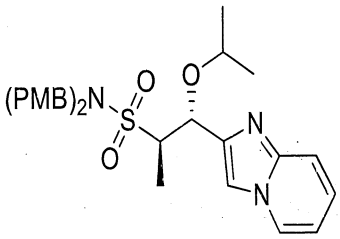
825.0	(1R,2R)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metyl-pyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 746.4) hyđrazit của axit 6-metoxy-pyriđin-2-carboxylic (do Milestone Pharmatech cung cấp trên thị trường), 2-isothioxyan-ato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrazin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,44 (dd, *J*=1,1, 13,637,08 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J*=7,5, 8,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 3H), 4,75 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 6H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,01 (m, 6H), 0,86 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 584,2 $(M+H)^+$.

826.0	(2S,3R)-3-(5-metylpyr-imiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-3-(5-metylpyr-imiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 10), hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 2,6-điflorophenyl i-sothioxyanat (do Oakwood Chemical cung cấp trên thị trường).	 hoặc  (2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2R,3S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (br. s., 1H), 8,57 (d, *J*=0,6 Hz, 2H), 8,54 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (t, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,13 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 500,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 827.0. Điều chế (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit.

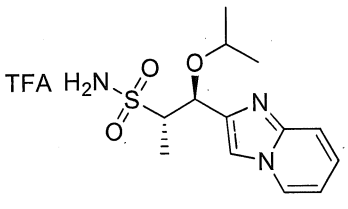


và

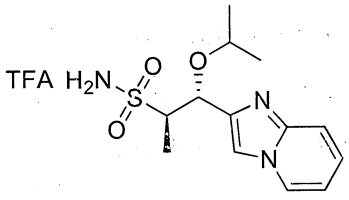


827.1

(1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit và (1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxy-N,N-bis(4-metoxybenzyl)propan-2-sulfonamit (Ví dụ 827.1). Bạc(I) oxit (3,12g, 13,5mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào bình chứa hợp chất theo Ví dụ 735.2 (3,24g, 6,54mmol) và isopropyl iođua (9,2ml, 92mmol) trong toluen khan (26ml). Sau khi hoàn thành việc bổ sung bạc oxit, hỗn hợp phản ứng được tránh ánh sáng và làm tăng nhiệt độ đến 75°C. Sau thời gian 70 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nạp vào cột silicagel (rửa giải bằng 15% đến 75% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 827.1 (1,68g, 3,1mmol, hiệu suất 4,8%) ở dạng dầu màu vàng nhạt mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,54 (td, *J*=1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=0,7, 9,0 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J*=1,3, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 4H), 6,92 - 6,84 (m, 5H), 4,87 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 4,41 (d, *J*=15,5 Hz, 2H), 4,12 (d, *J*=15,5 Hz, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 7H), 3,44 (spt, *J*=6,1 Hz, 1H), 1,12 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,09 (d, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 538,2 $(M+H)^+$.



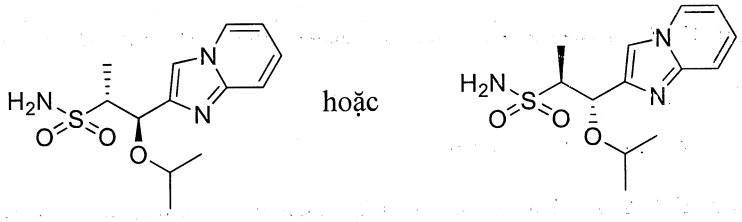
và



827.2

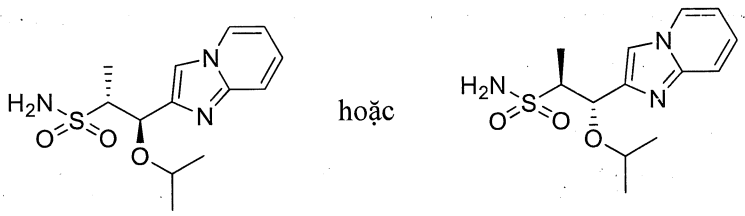
(1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat, Ví dụ 827.2. Anisol (1,4ml, 12,8mmol) được bổ sung vào bình chứa

hợp chất theo Ví dụ 827.1 (1,68g, 3,1mmol) và DCM (8ml). Dung dịch đồng nhất được làm nguội trong bể nước đá. Sau thời gian 15 phút, TFA (8ml, 104mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng. Sau khi hoàn thành việc bổ sung TFA, phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến 23°C. Sau thời gian 20 giờ, dung dịch phản ứng màu hơi nâu được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng dung dịch EtOAc: EtOH theo tỷ lệ 3:1 và sau đó nạp vào cột silicagel (rửa giải bằng 25% đến 100% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 827.2 (1,08g, 2,6mmol, hiệu suất 84%) ở dạng rắn màu trắng đục mà được chuyển sang bước tinh chế không đối xứng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,82 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,34 (t, *J*=6,6 Hz, 1H), 6,76 (br. s., 2H), 5,11 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,64 (spt, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,16 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 298,1 $(M+H)^+$.



827.3

(1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 827.3. Hợp chất theo Ví dụ 827.2 (1,08g, 2,6mmol) được tinh chế theo phương pháp SFC điều chế bằng cách áp dụng phương pháp dưới đây: Cột: AD-H; Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 75:25 A: CO_2 lỏng, B: iPrOH với 0,2% DEA để tạo ra pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 827.3 (336,5mg, 1,132mmol, hiệu suất 43,5%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,53 (td, *J*=1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (dd, *J*=0,7, 9,0 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J*=1,3, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dt, *J*=1,2, 6,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,85 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,57 (quin, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 298,0 $(M+H)^+$.

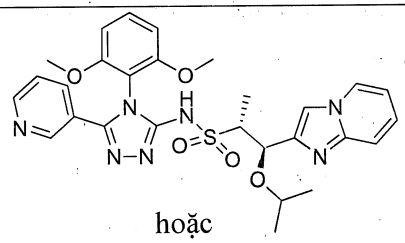
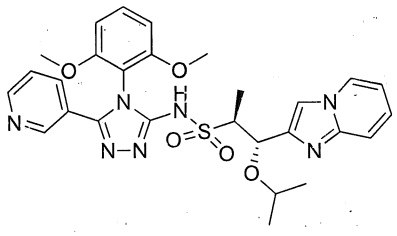


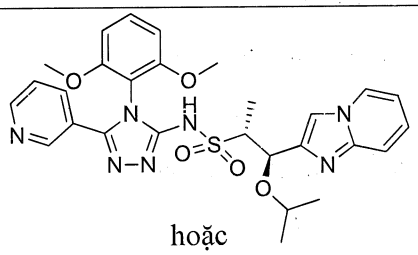
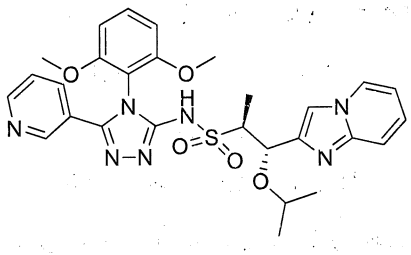
827.3 và 827.4

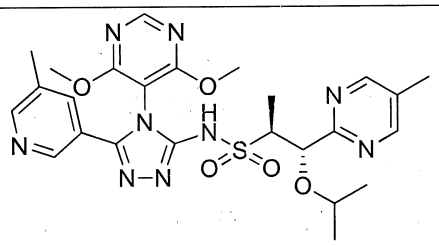
(1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit, Ví dụ 827.4. Tiếp tục rửa giải trong các điều kiện đã được bộc lộ trong Ví dụ 827.3 phân phối pic được rửa giải ra thứ hai, là hợp chất theo Ví dụ 827.4 (336,9mg, 1,133mmol, hiệu suất 43,6%) với hóa học lập thể được chỉ định tùy ý. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8,53 (td, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (dd, *J*=0,8, 9,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J*=1,2, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 6,90 (dt, *J*=1,0, 6,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,86 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,04 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/e: 298,0 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 53

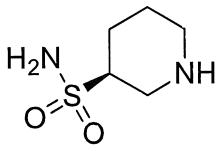
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
827.0	(1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 827.3), nicotinic hyđrazit, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc

		(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8,63 (dd, *J*=0,8, 2,3 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J*=1,7, 4,8 Hz, 1H), 8,16 (td, *J*=1,1, 6,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*=0,6, 9,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,84 (dt, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 5,06 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 1,30 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 578,2 $(M+H)^+$.
828.0	(1R,2R)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 827.4), nicotinic hyđrazit, 2-isothioxyanato-1,3-đimetoxybenzen (Ví dụ 1.0).	 hoặc  (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit hoặc (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-

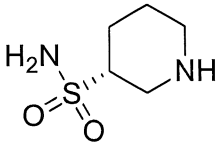
		(imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl)-1-isopropoxypropan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8,63 (dd, *J*=0,8, 2,3 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J*=1,8, 4,9 Hz, 1H), 8,16 (td, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (dd, *J*=0,8, 9,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 6,84 (dt, *J*=1,1, 6,8 Hz, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 2H), 5,06 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 1,29 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Phổ khối (dương) m/z: 578,2 $(M+H)^+$.
829.0	(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit, Ví dụ 738.5, hyđrazit của axit 5-metylnicotinic (do Bellen Chemistry Co., Ltd. cung cấp trên thị trường), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Chất trung gian 1.1).	 (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 13,52 (br. s., 1H), 8,70 - 8,63 (m, 3H), 8,53 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,70 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,48 (br. s., 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,98 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 0,94 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 (d, *J*=6,2 Hz, 3H).

		Phổ khối (dương) m/z: 570,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 830.0. Điều chế (3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit.

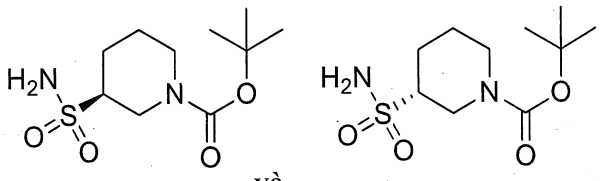


và



830.1

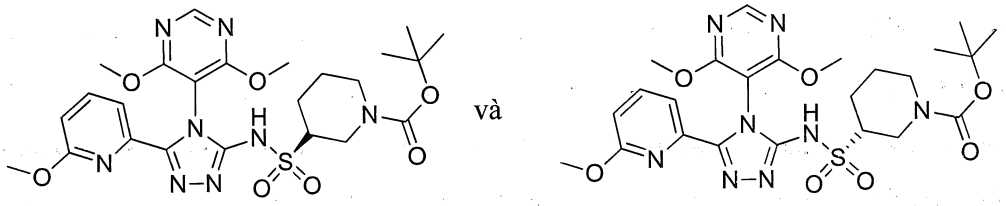
(S)-piperiđin-3-sulfonamit hyđroclorua và (R)-piperiđin-3-sulfonamit hyđroclorua, Ví dụ 830.1. Dung dịch chứa 4-clopyriđin-3-sulfonamit (5,0g, 25,9mmol) trong AcOH (150ml) được đặt trong bình Parr. Hỗn hợp thu được được sục nitơ khí trong thời gian 5 phút. Tiếp đó, huyền phù chứa platin (IV) oxit (5,9g, 25,9mmol) trong AcOH (30ml) được bổ sung vào dung dịch này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển hyđro (50psi) trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua thanh có tác nhân lọc có nhãn Celite®, rửa thanh có tác nhân lọc có nhãn Celite® bằng MeOH (2 x 50ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 830.1 (6,0g) ở dạng dầu mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS-ESI (dương) m/z: 165,0 $(M+H)^+$.



và

830.2

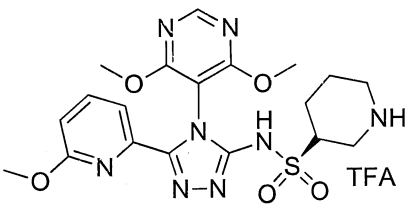
(S)-tert-butyl 3-sulfamoylpiperiđin-1-carboxylat và (R)-tert-butyl 3-sulfamoylpiperiđin-1-carboxylat, Ví dụ 830.2. Dung dịch chứa boc anhyđrit (15,7ml, 71,8mmol) trong DCM (70ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm hợp chất theo Ví dụ 830.1 (12,0g, 59,8mmol) và TEA (41,6ml, 298,9mmol) trong DCM (215ml). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được rửa bằng nước (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được nguyên liệu ban đầu mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (silic đioxyt: 100 đến 200 mesh; giải hấp: 0% đến 30% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 830.2 (4,6g, 34% (sau hai bước) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 5,30 (s, 2H), 4,36 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 2H),2,64-2,58 (s, 1H), 2,20 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LCMS-ESI (dương/ÂM) m/z: 263 $(M-H)^-$.



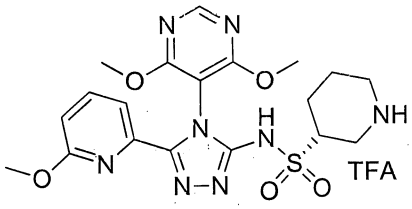
và

830.3

(S)-tert-butyl 3-(N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfamoyl)piperiđin-1-carboxylat và (R)-tert-butyl 3-(N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfamoyl)piperiđin-1-carboxylat, Ví dụ 830.3. Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được mô tả: metoxypicolinohyđrazit (Ví dụ 3.18), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1) và (S)-piperiđin-3-sulfonamit hyđroclorua, và (R)-piperiđin-3-sulfonamit hyđroclorua (Ví dụ 830.2).

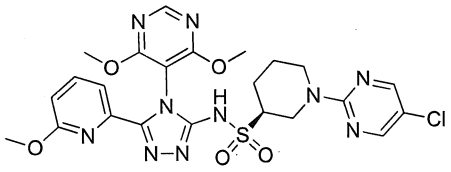


và

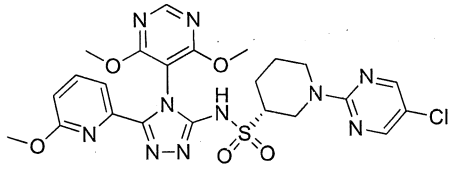


830.4

(S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperiđin-3-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperiđin-3-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat, Ví dụ 830.4. Bình đáy tròn loại dung tích 100ml được nạp hợp chất theo Ví dụ 830.3 (643mg, 1,115mmol) và hòa tan trong DCM (10ml). TFA (1,27g,11,15mmol, 0,828ml) được bổ sung vào dung dịch này. Sau thời gian 19 giờ, LCMS thể hiện sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu đối với pic phân cực. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (S)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperiđin-3-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat và (R)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperiđin-3-sulfonamit 2,2,2-trifloaxetat (657mg, hiệu suất 100%). LCMS-ESI (dương) m/z: 477,5 $(M+H)^+$.



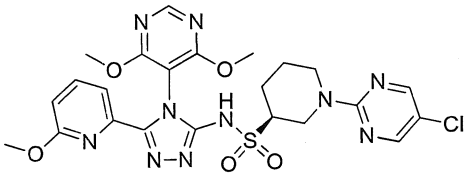
và



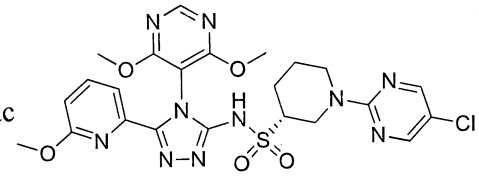
830.5

(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit và (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 830.5. Bình xả áp loại dung tích 40ml được nạp hợp chất theo Ví dụ 830.4 (300mg, 0,508mmol) và hòa tan trong 2-metyltetrahyđrofuran (5080µl). Bazơ Hunig (884µl, 5,08mmol), tiếp theo là 2,5-điclopyrimiđin (378mg, 2,54mmol), được bổ sung vào dung dịch này. Bình này được đậy kín và được đặt vào khối phản ứng đã được làm nóng sơ bộ đến nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 21 giờ, LCMS thể hiện sự tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Dung lượng của bình này được chuyển vào phễu chiết và

hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM và dung dịch bão hòa chứa natri bicacbonat. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (x1) và nước muối (x1). Các lớp nước kết hợp được chiết bằng DCM, phân tích sản phẩm và sau đó được gạn. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh: 50g Biotage SNAP Ultra - CV = 85ml, rửa giải bằng EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 3:1 (thể tích) trong heptan % (2CV), 0% đến 40% (15CV), 40% (2CV) để tạo ra 1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-N-(4-(4,6-đimetoxypyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piperiđin-3-sulfonamit (149mg, 0,253mmol, hiệu suất 50%) ở dạng rắn màu trắng.



hoặc

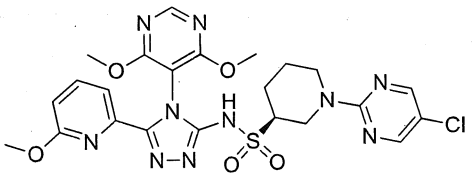


830.0

(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 830.0. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký không đối xứng lỏng siêu tới hạn được thực hiện đối với hợp chất triệt quang theo Ví dụ 830.5. Các điều kiện để thực hiện phương pháp SFC điều chế là như sau: Cột: Chiralpak AS-H (20 x150mm), Pha động: (A:B) theo tỷ lệ 40:60, A: CO_2 lỏng, B: iPrOH, Lưu tốc: 60ml/phút, 220nm, áp suất đầu nạp 149bar (14,9MPa) và tạo ra hai pic với mức dư đồng phân đối ảnh >99,5%: Pic rửa giải ra đầu tiên là hợp chất theo Ví dụ 830.0, (3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-*d6*) δ 13,65 (1 H, s) 8,65 (1 H, s) 8,41 (2 H, s) 7,86 (1 H, t, J=7,85 Hz) 7,67 (1 H, d, J=7,27 Hz) 6,91 (1 H, d, J=8,30 Hz) 4,93 (1 H, br d, J=10,77 Hz) 4,53 (1 H, br d, J=13,23 Hz) 3,90 (3 H, s) 3,88 (3 H, s) 3,17 (3 H, s) 2,96 (1 H, br d, J=11,03 Hz) 2,84 - 2,92 (1 H, m) 2,73 - 2,80 (1 H, m) 2,11 (1 H, br d, J=12,59 Hz) 1,79 (1 H, br d, J=13,10 Hz) 1,60 (1 H, br dd, J=12,26, 3,57 Hz) 1,38 - 1,48

(1 H, m). LCMS-ESI (dương) M/Z: 589,1 $(M+H)^+$. Việc xác định pic được thực hiện theo phương pháp SFC phân tích: Chiralpak AS-H, 40% isopropanol 1,30 phút.

Ví dụ 831.0. Điều chế (3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit.



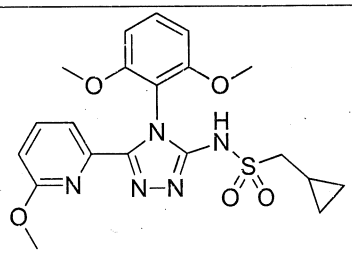
831.0

(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit, Ví dụ 831.0. Pic thứ hai rửa giải ra từ các điều kiện được bộc lộ trong Ví dụ 830.0 là hợp chất theo Ví dụ 831.0, (3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit hoặc (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 13,65 (1 H, s) 8,65 (1 H, s) 8,41 (2 H, s) 7,86 (1 H, t, J=7,85 Hz) 7,67 (1 H, d, J=7,40 Hz) 6,91 (1 H, d, J=8,30 Hz) 4,93 (1 H, br d, J=12,46 Hz) 4,53 (1 H, br d, J=13,23 Hz) 3,89 (3 H, s) 3,88 (3 H, s) 3,17 (3 H, s) 2,93 - 3,02 (1 H, m) 2,84 - 2,92 (1 H, m) 2,76 (1 H, td, J=12,78, 2,47 Hz) 2,10 (1 H, br d, J=12,20 Hz) 1,75 - 1,82 (1 H, m) 1,60 (1 H, br dd, J=12,26, 3,44 Hz) 1,43 (1 H, dt, J=12,49, 3,62 Hz). LCMS-ESI (dương) M/Z: 589,1 $(M+H)^+$. Việc xác định pic được thực hiện theo phương pháp SFC phân tích: Chiralpak AS-H, 40% isopropanol: 2,61 phút.

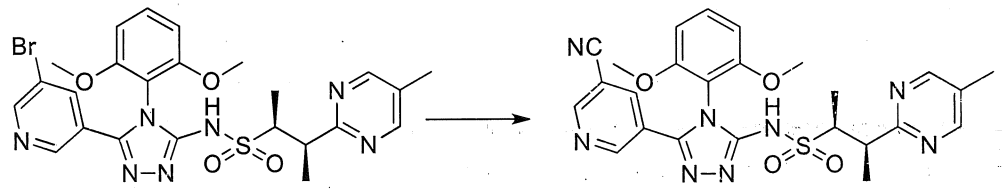
Hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ B bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 54

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu

832.0	Xyclopropylmetan sulfonamit, (do Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, Mỹ cung cấp trên thị trường), 2-(5-bromo-4-(2,6-đ-imetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-metoxypyr-iđin (Ví dụ 2.2).	 1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 7,56 (br d, J=7,40 Hz, 1 H) 7,26 (br t, J=8,37 Hz, 1 H) 6,70 (br d, J=8,43 Hz, 2 H) 6,54 (br d, J=8,04 Hz, 1 H) 3,60 (m, 6 H) 3,03 (s, 3 H) 2,97 - 3,02 (m, 2 H) 0,82 - 1,00 (m, 1 H) 0,38 (br d, J=6,62 Hz, 2 H) 0,17 (br d, J=4,54 Hz, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 446,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 833.0. Điều chế (2S,3R)-N-(5-(5-xyano-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit.

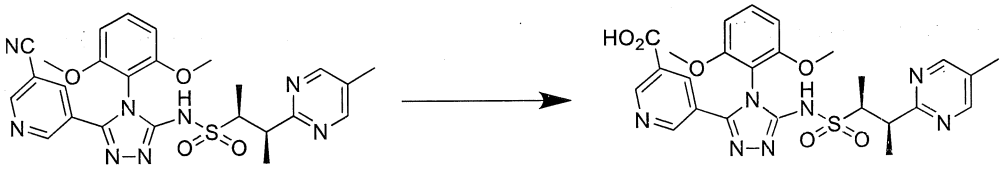


733.0 833.0

(2S,3R)-N-(5-(5-xyano-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, Ví dụ 833.0. (2S,3R)-N-(5-(5-brom-pyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)b-utan-2-sulfonamit (Ví dụ 733.0) (0,51g, 0,87mmol) được tạo huyền phù trong N,N-đimetylaxetamit (4ml) và sau đó metansulfonato(2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (0,37g, 0,43mmol, do Strem Chemicals, Inc cung cấp) và xyanua kẽm (0,102g, 0,87mmol, do Pfaltz & Bauer Inc cung cấp) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ 80°C. Sau thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó nạp vào cột silicagel (0% đến 70% EtOAc: EtOH trong heptan theo tỷ lệ 3:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất theo Ví dụ 833.0 (0,316g, 0,59mmol, hiệu suất 68%) ở dạng rắn

màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,55 (br s, 1 H) 8,87 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,55 (s, 2 H) 8,01 (t, *J*=2,08 Hz, 1 H) 7,44 (t, *J*=8,50 Hz, 1 H) 6,64 (t, *J*=9,08 Hz, 2 H) 3,92 (quin, *J*=6,75 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,75 - 3,77 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 1,38 (dd, *J*=10,57, 7,07 Hz, 6 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 535,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 834.0. Axit 5-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)propyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyriđincarboxylic.

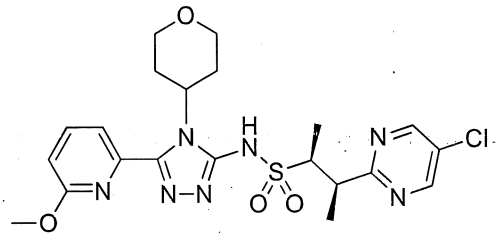
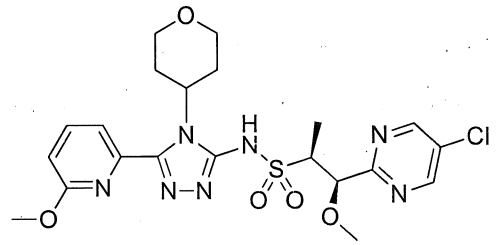


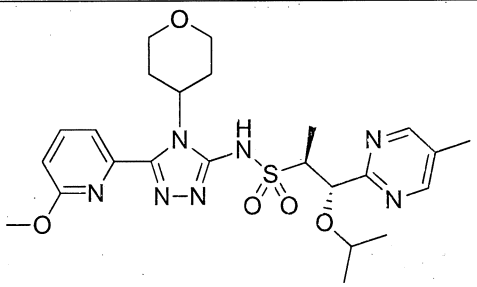
833.0 834.0

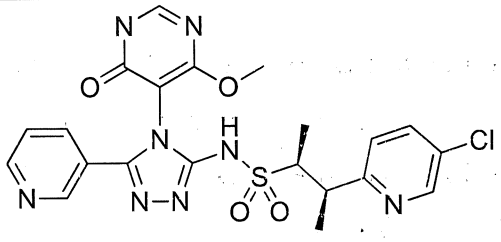
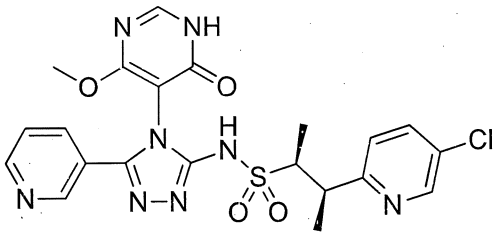
Axit 5-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)propyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyriđincarboxylic, Ví dụ 834.0. (2S,3R)-N-(5-(5-xyanopyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 833.0 (0,190g, 0,36mmol) và dung dịch nước NaOH 1,0M (1,07ml, 0,11mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) trong EtOH (1,4ml) được bổ sung vào bình. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được được để giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric 1M đến độ pH~5. Chất kết tủa màu trắng tạo thành. Chất kết tủa màu trắng này được lọc và sau đó được sấy khô để tạo ra axit 5-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((1S,2R)-1-metyl-2-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propylsulfonamiđo)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)nicotinic, Ví dụ 834.0 (0,17g, 0,31mmol, hiệu suất 86%) ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,56 (s, 2 H) 8,34 (t, *J*=2,01 Hz, 1 H) 7,50 (t, *J*=8,56 Hz, 1 H) 6,80 (dd, *J*=8,43, 5,32 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,66 - 3,77 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,33 (d, *J*=7,01 Hz, 3 H) 1,29 (d, *J*=6,88 Hz, 3 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 554,2 $(M+H)^+$.

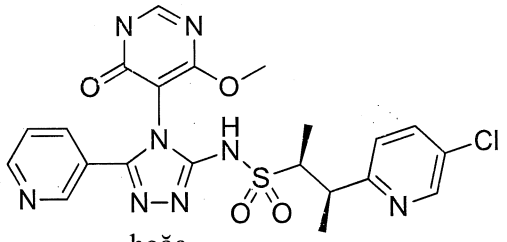
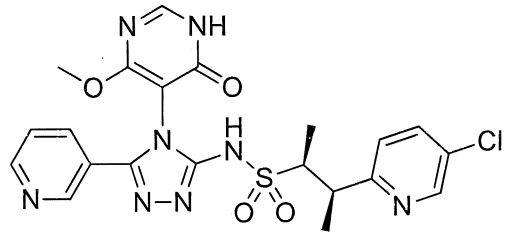
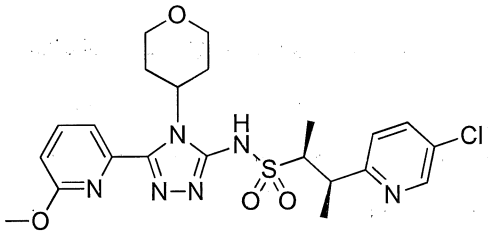
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741,0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

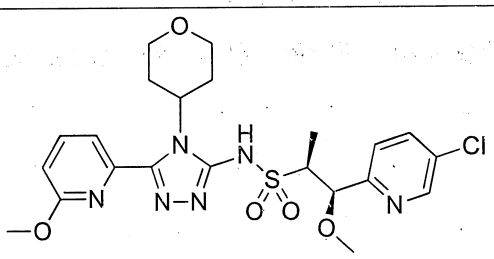
Bảng 55

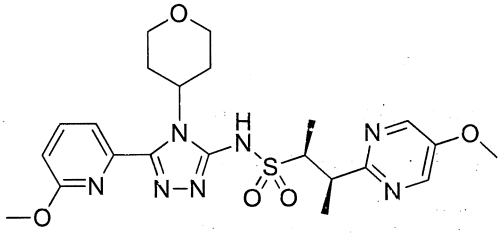
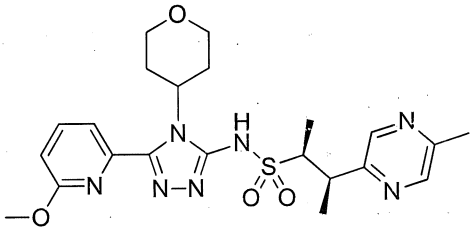
Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
835.0	(2S,3R)-3-(5-clopyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 696.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,47 (d, J=8,71 Hz, 3 H) 1,45 (d, J=8,71 Hz, 3 H) 1,77 (ddd, J=6,38, 4,30, 1,97 Hz, 2 H) 2,89 (qd, J=12,51, 3,73 Hz, 2 H) 3,44 (t, J=11,82 Hz, 2 H) 3,78 - 3,86 (m, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 4,05 (d, J=11,40 Hz, 2 H) 5,25 (tt, J=12,18, 4,09 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J=8,40, 0,73 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=7,36, 0,73 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,29, 7,46 Hz, 1 H) 8,74 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 508,1 $(M+H)^+$.
836.0	(1R,2S)-1-(5-clopyrimiđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 711.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxyanatooxan (do	 (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,42 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,78 - 1,87 (m, 2 H) 2,90 - 3,04 (m, 2

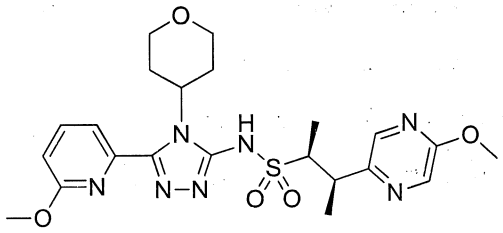
	Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	H) 3,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,68 (qd, J=7,05, 3,73 Hz, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 4,07 (dd, J=11,71, 4,66 Hz, 2 H) 5,11 (d, J=3,94 Hz, 1 H) 5,28 (tt, J=12,18, 4,30 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J=8,50, 0,62 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=7,36, 0,73 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,40, 7,36 Hz, 1 H) 8,85 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 524,1 $(M+H)^+$.
837.0	(1S,2S)-1-isopropoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)-propan-2-sulfonamit (Ví dụ 738.5), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (1S,2S)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: ppm 0,87 (d, J=6,22 Hz, 3 H) 1,11 (d, J=6,01 Hz, 3 H) 1,30 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,81 (dd, J=12,34, 2,59 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 3 H) 3,75 (quin, J=6,89 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 4,07 (d, J=11,61 Hz, 2 H) 4,99 (d, J=6,63 Hz, 1 H) 5,27 (tt, J=12,10, 4,17 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,86 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,69 (s, 2 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 532,3 $(M+H)^+$.

838.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1). Tách không đối xứng hợp chất theo Ví dụ 807.0. Hợp chất nêu ở đề mục này là pic đầu tiên rửa giải ra (pic sớm hơn so với chất đồng phân lập thể của nó quay) trên cột AD. Điều kiện SFC: cột Chiralpak AD-H, 30% MeOH / CO_2.	 hoặc  (2S,3R,P)-3-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R,M)-3-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 1,26 (d, J=6,63 Hz, 3 H) 1,35 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 3,69 - 3,81 (m, 5 H) 7,16 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 7,60 (dd, J=8,40, 2,38 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,48 (d, J=2,07 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=3,94 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,0 $(M+H)^+$

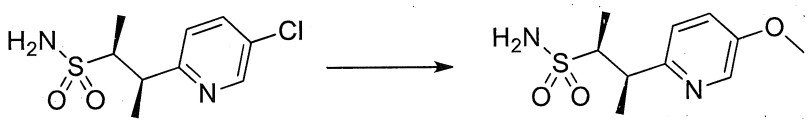
839.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), nicotinohyđrazit (do Alfa Aesar cung cấp), 5-isothioxyanato-4,6-đimetoxypyrimiđin (Ví dụ 1.1). Tách không đối xứng hợp chất theo Ví dụ 807.0. Pic thứ hai được rửa giải ra (pic muộn hơn so với chất đồng phân lập thể của nó quay) trên Chiralpak AD-H, 30% MeOH.	 hoặc  (2S,3R,P)-3-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit hoặc (2S,3R,M)-3-(5-clopyriđin-2-yl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)butan-2-sulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,38 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 3,65 - 3,73 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,13 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,50, 2,49 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=7,47 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,47 (d, J=2,49 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=4,84 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=1,45 Hz, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 516,1 $(M+H)^+$.
840.0	(2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 802.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich	 (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-

	Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-iso-thioxyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,46 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,73 (d, J=10,78 Hz, 2 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,38 (t, J=11,92 Hz, 2 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,08 (d, J=11,20 Hz, 2 H) 5,20 (t, J=12,13 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,53 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,74 (t, J=7,77 Hz, 1 H) 8,48 - 8,52 (m, 1 H) 11,19 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 507,2 $(M+H)^+$.
841.0	(1R,2S)-1-(5-clopyri-miđin-2-yl)-1-metoxypropan-2-sulfonamit (Ví dụ 711.1), 6-metoxypic-olinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxya-natooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,77 (d, J=9,33 Hz, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 2 H) 3,36 - 3,44 (m, 5 H) 3,59 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,06 - 4,13 (m, 2 H) 5,15 (br. s., 1 H) 5,24 (tt, J=12,13, 4,25 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 8,56 (br. s., 1 H) 11,21 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 523,2 $(M+H)^+$.

842.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-pyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 672.1), 6-m-etoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(t-etrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (d, J=1,66 Hz, 3 H) 1,46 (d, J=1,66 Hz, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 2 H) 2,87 - 2,99 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 5 H) 3,96 (s, 3 H) 4,06 (d, J=11,61 Hz, 2 H) 5,19 (tt, J=12,18, 4,20 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,29, 7,46 Hz, 1 H) 8,36 (s, 2 H) 11,40 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 504,2 $(M+H)^+$.
843.0	(2S,3R)-3-(5-metylp-yrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 799.1), 6-met-oxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothio-xyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(t-etrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,49 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,73 (dd, J=12,23, 2,70 Hz, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,38 (t, J=11,71 Hz, 2 H) 3,69 (qd, J=7,01, 4,66 Hz, 1 H) 3,83 - 3,89 (m, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 4,08 (dd, J=11,51, 4,25 Hz, 2 H) 5,17

		- 5,25 (m, 1 H) 6,92 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,29, 7,46 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 11,22 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 488,2 $(M+H)^+$.
844.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-pyrazin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 803.1), 6-met-oxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothio-xyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	 (2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,44 (d, J=7,05 Hz, 3 H) 1,49 (d, J=7,26 Hz, 3 H) 1,66 - 1,80 (m, 2 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,39 (t, J=11,92 Hz, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,80 - 3,88 (m, 1 H) 3,93 - 3,97 (m, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,09 (dd, J=11,61, 4,15 Hz, 2 H) 5,16 - 5,25 (m, 1 H) 6,93 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,26 Hz, 1 H) 7,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 1 H) 8,18 (d, J=1,04 Hz, 1 H) 11,03 (br. s., 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 504,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 845.0. Điều chế (2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit.

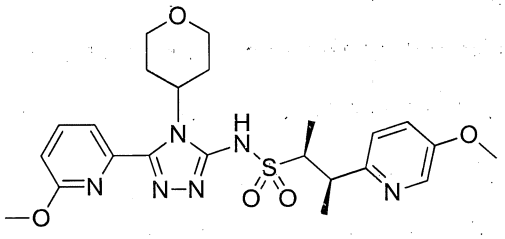


802.1 845.1

(2S,3R)-3-(5-metoxypyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 845.1. Huyền phù chứa (2S,3R)-3-(5-clopyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (360mg, 1,45mmol), 2-(đi-tert-butylphosphino)-2′,4′,6′- triisopropyl-3,6-đimetoxy-1,1′-biphenyl (t-BuBrettPhos, do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) (17,54mg, 0,036mmol) và [(2-đi-tert-butylphosphino-3,6-đimetoxy-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (tBuBrettPhos Pd G3, do Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường) (30,9mg, 0,036mmol) trong toluen (3,6ml) được sục khí argon trong thời gian 2 phút trước khi natri metoxit (dung dịch 0,5M trong MeOH, 685µl, 4,34mmol) được bổ sung vào dưới dòng argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 14 giờ. Phân tích LCMS chỉ thị không có sự hình thành của sản phẩm mong muốn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 8 giờ nữa. LCMS cho thấy sự hình thành của sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu vàng nhạt. Chất liệu thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 100% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2S,3R)-3-(5-metoxypyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (316mg, hiệu suất 89%) ở dạng rắn màu trắng. LCMS-ESI (dương) m/z: 245,3 $(M+H)^+$.

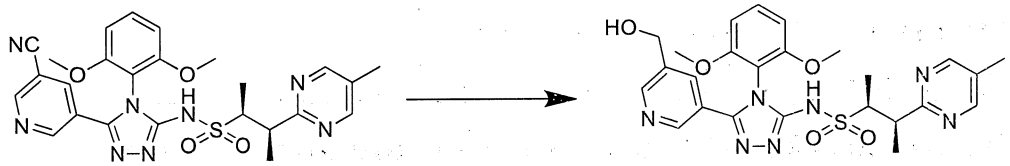
Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 741.0 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã biết như đã được bộc lộ.

Bảng 56

Ví dụ	Các chất phản ứng	Cấu trúc, tên và dữ liệu
845.0	(2S,3R)-3-(5-metoxypyriđin-2-yl)butan-2-sulfonamit (Ví dụ 845.1), 6-metoxypicolinohyđrazit (do Sigma-Aldrich Corp, St.	 (2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-

	Louis, MO, Mỹ cung cấp trên thị trường), 4-isothioxyanatooxan (do Oakwood Products, Inc. cung cấp trên thị trường).	pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 2,77 - 2,96 (m, 2 H) 3,41 (t, J=11,40 Hz, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 5,25 (tt, J=12,13, 4,15 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=7,05 Hz, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,83 (d, J=9,18 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,70 Hz, 1 H). LCMS-ESI (dương) m/z: 503,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 846.0. Điều chế (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit.



833.0 846.0

(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 846.0. Dung dịch chứa (2S,3R)-N-(5-(5-xyanopyriđin-3-yl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit Ví dụ 833.0 (0,276g, 0,516mmol) trong THF khan (2,5ml) được xử lý nhỏ giọt bằng 1,0M điisobutylnhôm hyđrua (1,549ml, 1,549mmol, do Sigma Aldrich cung cấp) trong toluen ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này chuyển thành màu cam sẫm. Sau thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này được xử lý bằng một vài giọt nước và một vài giọt dung dịch nước axit xitric 1M tiếp theo EtOAc (20ml). Nhũ tương được lọc qua đệm tác nhân lọc có nhãn Celite®. Dịch lọc được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu ban đầu. Nguyên liệu thu được bằng cách đó hòa tan trong MeOH (2,5ml) và làm nguội trong bể nước đá. Tiếp đó, natri bohyđrua (0,020g, 0,516mmol) được bổ sung vào, và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý

bằng một vài giọt dung dịch nước axit xitric 1M và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm ban đầu. Sản phẩm thu được bằng cách đó được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (12g), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% (EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 3:1) trong heptan, để tạo ra (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, Ví dụ 846.0 (20mg, 0,037mmol, hiệu suất 7,2%) ở dạng rắn màu trắng đục. ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 11,61 (br s, 1H) 8,60 (s, 1H) 8,49 (s, 2H) 8,39 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 7,39 (t, *J*=8,50 Hz, 1H) 6,60 (t, *J*=9,02 Hz, 2H) 4,73 (s, 2H) 3,84-3,93 (m, 1H) 3,76-3,80 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 2,83 (br s, 1H) 2,26 (s, 3H) 1,36 (d, *J*=6,49 Hz, 6H). LCMS-ESI (dương) m/z: 540,2 $(M+H)^+$.

Các hợp chất nêu trong bảng dưới đây được tổng hợp như trên. Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, các hợp chất hữu cơ thường có thể được gọi đúng tên theo nhiều định dạng khác nhau. Ví dụ, hợp chất theo Ví dụ 39.0 có thể được gọi là (1R,2S)-N-(4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit hoặc là (1R,2S)-N-(4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit. Các tên gọi M và P phát sinh từ tính chất đồng phân lập thể quay không được bao gồm trong bảng dưới đây. Bảng dưới đây cung cấp các tên gọi khác đối với các hợp chất làm ví dụ mặc dù một số tên có thể là giống các tên đã nêu ở phần quy trình tổng hợp. Hơn thế nữa, khi hợp chất là muối, thì tên của hợp chất trung tính được đề xuất.

Bảng 57

Ví dụ	Các tên gọi khác
4.02	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit
27.0 và 549.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
28.0 và 543.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

29.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
30.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
31.0	(2R)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit, (2S)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
32.0	(2R)-N-(4-(3,5-đimetyl-4-isoxazolyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(3,5-đimetyl-4-isoxazolyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
33.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
34.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
35.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
36.0	(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis ([$^2H_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit
37.0	(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-bis([$^2H_3$])metyloxy)phenyl)-5-(6-([$^2H_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit
38.0	(1*R*,2*S*)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-([$^2H_3$]metoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit
39.0	(1R,2S)-N-(4-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

40.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-5-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
41.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
42.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
43.0	(1R,2S)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
44.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
45.0	(1R,2S)-N-(4-(4-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
46.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
47.0	(1R,2S)-N-(4-(3-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
48.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
49.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
50.0	(1R,2S)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
51.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
52.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

53.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-naphtalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
54.0	metyl 3-(3-((((1S,2R)-2-metoxy-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etyl)sulfonyl)amino)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzoat
55.0	(1R,2S)-N-(4-(3-clo-2-metylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
56.0	(1R,2S)-N-(4-(3-xyanophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
57.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
58.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
59.0	(1R,2S)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
60.0	(1R,2S)-N-(4-(3-bromophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
61.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
62.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-metylphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
63,0	(1R,2S)-N-(4-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
64.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(3-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
65.0	(1R,2S)-N-(4-(4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

66.0	(1R,2S)-N-(4-(3-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
67.0	(1R,2S)-N-(4-(2-clo-4-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
68.0	(1R,2S)-N-(4-(3,5-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
69.0	(1R,2S)-N-(4-(2-clophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
70.0	(1R,2S)-N-(4-(2,3-đimetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
71.0	(1R,2S)-N-(4-(3,4-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
72.0	(1R,2S)-N-(4-(3-axetylphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
73.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
74.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(2-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
75.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(3-(triflometyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
76.0	(1R,2S)-N-(4-(2-florophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
77.0	(1R,2S)-N-(4-(4-(đimetylamino)phenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
78,0	(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

79.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
80.0 và 242.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
81.0 và 244.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
82.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
83.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-oxo-1-(1-pyroliđinyl)-2-propansulfonamit
84.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
85.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
86.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
87.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
88.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
89.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
90.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

91.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
92.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
93.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
94.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
95.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
96.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
97.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
98.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
99.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
100.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
101.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

102.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
103.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
104.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
105.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
106.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
107.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, , (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
108.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
109.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
110.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

111.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
112.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
113.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
114.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
115.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
116.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
117.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

118.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
119.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
120.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
121.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit,
122.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit,
123.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit,
124.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
125.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

126.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
127.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
128.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
129.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
130.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
131.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
132.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

133.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
134.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
135.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metoxy-4-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
136.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
137.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
138.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(triflometyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
139.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
140.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

141.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
142.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
143.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
144.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
145.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
146.0	(2R)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
147.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit

148.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit
149.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit
150.0	(2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
151.0	(2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
152.0	(2S)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-xyano-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
153.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
154.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

155.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
156.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
157.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
158.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
159.0	(2S)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
160.0	(2S)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-(1-azetiđinylcarbonyl)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
161.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
162.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

163.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
164.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
165.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit
166.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit
167.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R,2S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metylpropyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-2-pyriđincarboxamit
168.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
169.0	(2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

170.0	(2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
171.0	(2S)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(6-(điflometoxy)-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
172.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
173.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
174.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
175.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
176.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
177.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
178.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
179.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
180.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-etoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
181.0	N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(2-xyano-4-florophenyl)etansulfonamit

182.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
183.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
184.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
185.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-trifloetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
186.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
187.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2,2,2-trifloetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
188.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
189.0	(1R,2S)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
190.0	(1R,2S)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

191.0	(1R,2S)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(6-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
192.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
193.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
194.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
195.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
196.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
197.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(đimetylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
198.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
199.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
200.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
201.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6S)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit

202.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
203.0 và 544.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
204.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
205.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
205.1	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
206.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
207.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
208.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

209.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
210.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
211.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
212.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
213.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
214.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
215.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
216.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

217.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
218.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
219.0	(2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
220.0	(2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
221.0	(2S)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(5-(5-clo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
222.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
223.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
224.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(4-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

225.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
226.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
227.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-flo-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
228.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit
229.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit
230.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit, 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-etyl-2-pyriđincarboxamit
231.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit

232.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit
233.0	6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit. 6-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1R)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metyletyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-đimetyl-2-pyriđincarboxamit
234.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
235.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

236.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
237.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
238.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit
239.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
240.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
241.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
242.0 và 80.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
243.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
244.0 và 81.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

245.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
246.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
247.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
248.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
249.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
250.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
251.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
252.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
253.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
254.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
256.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit

257.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yletansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yletansulfonamit
258.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit
259.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)-2-propansulfonamit
260.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
263.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
264.0	(2R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
265.0	(2R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit

266.0	(2R)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
267.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
268.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
269.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
270.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
271.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
272.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-florophenyl)-2-hyđroxyetansulfonamit

273.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit
274.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit
275.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-2-metoxyetansulfonamit
276.0	(2R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
277.0	(2R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
278.0	(2R)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit

279.0	(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
280.0	(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
281.0	(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

282.0	(1R,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
283.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
284.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

285.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
286.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
287.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-florophenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

288.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
289.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
290.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-flo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-1-hydroxy-2-propansulfonamit
291.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

292.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
293.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
294.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

295.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
296.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
297.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

298.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
299.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
300.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

301.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
303.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4,5-đimetyl-1,3-thiazol-2-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
304.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

305.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
306.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
307.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
308.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

309.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
310.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
311.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
312.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

313.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
314.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
315.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
316.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
317.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
319.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
320.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

321.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
322.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
323.0	(1R,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
324.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit

325.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit
326.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit
327.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metoxyphenyl)-2-propansulfonamit
328.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit
329.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit

330.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-metoxyetansulfonamit
331.0	(2R)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
332.0	(2R)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
333.0	(2R)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
334.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit
335.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-3-isoxazolyl)etansulfonamit
336.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit
337.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit

338.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-5-isoxazolyl)etansulfonamit
339.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
340.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
341.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
342.0	(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyi)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

343.0	(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
344.0	(1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
345.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

346.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
347.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
348.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
349.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit
350.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyriđinyl)-2-hyđroxyetansulfonamit

351.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
352.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
353.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

354.0	(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazoi-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-i-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
355.0	(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
356.0	(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

357.0	(1R,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(4-xyano-2-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
358.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
359.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
360.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
361.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
362.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-fio-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

363.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
364.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
365.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
366.0	(2S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
367.0	(2S)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2R)-2-(2,4-điflorophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
368.0	2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
369.0	2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
370.0	2-(4-clophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
371.0 và 541.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

372.0	(1R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (1S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
373.0	4-(3-clo-2,6-đimetoxyphenyl)-N-(2-(4-clophenyl)etyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-sulfonamit
374.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metyl-3-phenylpropanamit
375.0	(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
376.0	(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

377.0	(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
378.0	(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
379.0	(1R,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-amino-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
381.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-3-oxetanyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(3-metyl-3-oxetanyl)etansulfonamit

382.0	(2R)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
383.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
384.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
385.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
386.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
387.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

388.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
389.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
390.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
391.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

392.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N'-((1S)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etyl)sulfamit
393.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
394.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
395.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
396.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
397.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
398.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

399.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
400.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
401.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

402.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
403.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2R)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(((2S)-2-hyđroxypropyl)oxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
404.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
405.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

406.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
407.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
408.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
409.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
410.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
411.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

412.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
413.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
414.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
415.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
416.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-hyđroxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
417.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etenyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

418.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
419.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
420.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-etyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
421.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam
422.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam

423.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam
424.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam
425.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam

426.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam
427.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonam
428.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-phenyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
429.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
430.0 và 605.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit

433.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit
434.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit
435.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit
436.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit

437.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4,4-đimetyl-2-pentansulfonamit
438.0	(1R,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
439.0	(1R,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
440.0	(1R,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

441.0	(1R,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
442.0	(1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
443.0	(1R,2S)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclohexyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
444.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit
445.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit

446.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit
447.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit
448.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-2-propansulfonamit
449.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
450.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
451.0	(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(1-metyl-1H-inđol-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
452.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
453.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

454.0	(2S,3R)-N-(5-(6-clo-2-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
455.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
456.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(1-oxiđo-6-phenyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
457.0	(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
458.0	(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
459.0	(2R)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-clo-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
460.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-((6R)-3,6-đimetyl-2-oxotetrahyđro-1(2H)-pyrimiđinyl)etansulfonamit
461.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-oxo-1,6-đihyđro-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
462.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
463.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit

464.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
465.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
466.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
467.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
468.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
469.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
470.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit

471.0	(3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
472.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
473.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
474.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
475.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

476.0	(1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
477.0	(1R,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
478.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
479.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
480.0	(1R,2S)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2,4-đixyanophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
481.0	(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit

482.0	(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
483.0	(2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
484.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
485.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
486.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
487.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit

488.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit
489.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrazinyl)etansulfonamit
490.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
491.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
492.0	(2R)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(4-xyano-2-(metylsulfonyl)phenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
493.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit
494.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit

495.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)etansulfonamit
496.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
497.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
498.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

499.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
500.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
501.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

502.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
503.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(2-metyl-5-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
504.0	(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit
505.0	(2E)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-buten-2-sulfonamit
506.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
507.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit

508.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
509.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
510.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
511.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
512.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

513.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
514.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
515.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
516.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
517.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
518.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(3-metoxy-5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

519.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
520.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
521.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxyetansulfonamit
522.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
523.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
524.0	(2R)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit, (2S)-2-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metoxyetansulfonamit
525.0	(2S,3R)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
526.0	(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
527.0	(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

528.0	(2S,3R)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
529.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
530.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
531.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
532.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
533.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
534.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
535.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(1-propyn-1-yl)-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

536.0	(2S,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit
537.0	(2S,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit
538.0	(2S,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2R,3S)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-flo-2-butansulfonamit

539.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
540.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
541.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
542.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
543.0 và 28.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
544.0 và 203.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
545.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

546.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
547.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
548.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
549.0 và 27.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
550.0	2-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
551.0	(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

552.0	(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
553.0	(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
554.0	(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-xyano-2- pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

555.0	(1S,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-xyano-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
556.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
557.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

558.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
559.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
560.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

561.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
562.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
563.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
564.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
565.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

566.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
567.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
568.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
569.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
570.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
571.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

572.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
573.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
574.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
575.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
576.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

577.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
578.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
579.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
580.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
581.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

582.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
583.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
584.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
585.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
586.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

587.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
588.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
589.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
590.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
591.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
592.0	(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

593.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
594.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
595.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
596.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

597.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
598.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
599.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

600.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
601.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
602.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
603.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
604.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit

605.0 và 430.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
606.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
607.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
608.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
609.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
610.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit

611.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
612.0	(1S,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit
613.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
614.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
615.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
616.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
618.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
619.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

620.0	(2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
621.0	2-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etansulfonamit
622.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
623.0	(1R,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(2-xyano-4-florophenyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
624.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
625.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, 1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
626.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

627.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
628.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
629.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
630.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit
631.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metylpyriđin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-N-metyl-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit, (2S,3R,Z)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3-(5-metylpyriđin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-yliđen)-3-(5-metylpyrimiđin-2-yl)butan-2-sulfonamit
632.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit
633.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-propansulfonamit

634.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit
635.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-propansulfonamit
636.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
637.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit
638.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(2-metoxyetoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
639.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2R)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2S)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

640.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2R)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-(triflometyl)propoxy)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-((2S)-1,4-đioxan-2-yl)-5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
641.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
642.0	(1R,2S)-1-(5-bromo-6-metyl-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-bromo-6-metyl-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
643.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
644.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit

645.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
646.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
647.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit

648.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
649.0	(2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
650.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit

651.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
652.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
653.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit

654.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
655.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
656.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit

657.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)tetrahyđro-2H-pyran-3-sulfonamit
658.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
659.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit

660.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
661.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-butansulfonamit
662.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
663.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
664.0	(1R,2S)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
665.0	(1R,2S)-N-(4-(2-etoxy-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

666.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
667.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
668.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
669.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
670.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
671.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
672.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
673.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetylphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
674.0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
675.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-điclophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
676.0	N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-(5-flo-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
677.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

678.0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
679.0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
680.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
681.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
682.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
683.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
684.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
685.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
686.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

687.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
688.0	(2S,3R)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
689.0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
690.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
691.0	(1R,2S)-N-(4-(2-(điflometoxy)-6-metoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
692,0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
693.0	(1R,2S)-N-(4-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
694.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
695,0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-metoxyetoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
696.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
697.0	(2S,3R)-3-(5-xyano-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

698.0	(1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
699.0	(1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
700.0	(1R,2R)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-1,3-thiazol-2-yl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
701.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
702.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
703.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
704.0	(2R,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit

705.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
706.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
707.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
708.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
709.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
710.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
711.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
712.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
713.0	(2R,3S)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit, (2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

714.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
715.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
716.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
717.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
718.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
719.0	(1R,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-xyclobutyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
720.0	(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

721.0	(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
722.0	(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit
723.0	(1S,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2S)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-1-(3,3-đifloxyclobutyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-2-propansulfonamit

724.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
725.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
726.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
727.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit

728.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
729.0	(2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit, (2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-hyđroxy-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)etansulfonamit
730.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
731.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3,3-đimetylxyclobutyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
732.0	(2S,3R)-N-(4-(3,5-đibromo-2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
733.0	(2S,3R)-N-(5-(5-bromo-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

734.0	(2S,3R)-N-(5-(5-xyclopropyl-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
735.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit
736.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit, (1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-2-propansulfonamit
737.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
738.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
739.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđropyrimiđin-5-yl)-5-(6-metoxypyriđin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metylpyrimiđin-2-yl)propan-2-sulfonamit (tên của chất hỗ biến)
740.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit (tên của chất hỗ biến).
741.0	(1R,2S)-1-metoxy-N-(4-(2-metoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
742.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit

743.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit
744.0	(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit
745.0	(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit
746.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
747.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
748.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

749.0	(1R,2S)-1-(5-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit
750.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
751.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
752.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-(3-pyriđinyl)-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
753.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
754.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
755.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

756.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
757.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
758.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(metylamino)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
759.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
760.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
761.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

762.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(3-metoxy-1-azetiđinyl)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
763.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-bis(điflometoxy)phenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
764.0	(2R,3S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit, (2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-hyđroxy-4-hexyn-2-sulfonamit
765.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit
766.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit
767.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit
768.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit
769.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit

770.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hyđroxy-1-(6-metyl-3-pyriđazinyl)-2-propansulfonamit
771.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
772.0	(1R,2S)-N-(4-(2,4-đimetoxy-3-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
773.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
774.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
775.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
776.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
777.0	(1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
778.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
779.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
780.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

781.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit
782.0	(1R,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2-propansulfonamit
783.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
784.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
785.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
786.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
787.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
788.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
789.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
790.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
791.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-(metylamino)-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
792.0	(1S,2R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit

793.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
794.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
795.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
796.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
797.0	(2S,3R)-N-(4-(2-metoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
798.0	(2S,3R)-N-(4-(6-bromo-3-metoxy-2-pyriđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
799.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
800.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
801.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
802.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
803.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
804.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit

805.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
806.0	(2S,3R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
807.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
808.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
809.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-hyđroxy-3-piperiđinsulfonamit
810.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-hyđroxy-6-oxo-1,6-đihyđro-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
811.0	(1R,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1S,2R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
812.0	(3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
813.0	(3S,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit

814.0	(3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
815.0	(3S,5S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5R)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
816.0	(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
817.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
818.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
819.0	(3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit, (3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-metoxy-3-piperiđinsulfonamit
820.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit
821.0	(3R,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit

822.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit
823.0	(3R,5R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit, (3S,5S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimiđinyl)-5-(1-metyletoxy)-3-piperiđinsulfonamit
824.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
825.0	(1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit, (1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit
826.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit, (2R,3S)-N-(4-(2,6-điflorophenyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
827.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit
828.0	(1R,2R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit, (1S,2S)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-imiđazo[1,2-a]pyriđin-2-yl-1-(1-metyletoxy)-2-propansulfonamit

829.0	(1S,2S)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(5-metyl-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
830.0	(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit, (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit
831.0	(3R)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit, (3S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(4-(4,6-đimetoxy-5-pyrimiđinyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-piperiđinsulfonamit
832.0	1-xyclopropyl-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metansulfonamit
833.0	(2S,3R)-N-(5-(5-xyano-3-pyriđinyl)-4-(2,6-đimetoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
834.0	axit 5-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-((((1S,2R)-1-metyl-2-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)propyl)sulfonyl)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyriđincarboxylic
835.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
836.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimiđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
837.0	(1S,2S)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-propansulfonamit
838.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
839.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(4-(4-metoxy-2-oxo-1,2-đihyđro-3-pyriđinyl)-5-(3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit

840.0	(2S,3R)-3-(5-clo-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
841.0	(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyriđinyl)-1-metoxy-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-propansulfonamit
842.0	(2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metoxy-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit
843.0	(2S,3R)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit
844.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
845.0	(2S,3R)-3-(5-metoxy-2-pyriđinyl)-N-(5-(6-metoxy-2-pyriđinyl)-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-butansulfonamit
846.0	(2S,3R)-N-(4-(2,6-đimetoxyphenyl)-5-(5-(hyđroxymetyl)-3-pyriđinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimiđinyl)-2-butansulfonamit

Hoạt tính sinh học

Liên kết [^{35}S]GTPγS

Thụ thể APJ của người được tách dòng nhờ phản ứng chuỗi polymeraza và gen ghi mã thụ thể được tách dòng phụ trong vật truyền biểu hiện pFLAG-CMV™-3 (do Sigma, Saint Louis, MO, Mỹ cung cấp) nội bộ tại Amgen. Thử nghiệm liên kết GTPγS được thực hiện trên màng chuẩn bị được từ các tế bào CHO biểu hiện một cách ổn định thụ thể APJ của người. Ban đầu, các điều kiện thử nghiệm tối ưu đối với các nồng độ của GDP, $MgCl_2$, và NaCl trong dung dịch thử nghiệm đệm được xác định. Thử nghiệm này được thực hiện trong dung dịch đệm thử nghiệm [20mM HEPES, độ pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, và 0,1% (trọng lượng/thể tích) BSA với 200mM NaCl, 3μM GDP] và các màng biểu hiện thụ thể APJ của người/lỗ cùng với các hạt WGA PS. Phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung 0,2nM [^{35}S]GTPγS (do Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Waltham, Mỹ cung cấp) vào khi không có hoặc có các phối tử khác nhau và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Liên kết không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của 100μM GTPγS và luôn thấp hơn 0,2% tổng liên kết. Tất cả các kết quả được thể

hiện là trung bình của vài thử nghiệm độc lập và phân tích theo các phương pháp hồi quy phi tuyến tính bằng cách áp dụng chương trình Prism sẵn có trên thị trường (do GraphPad, San Diego, CA cung cấp) để thu được EC_{50} thể hiện chi tiết trong Bảng 58.

Bằng chứng về tác dụng co cơ tim độc lập tải nạp với các chất chủ vận APJ bằng cách áp dụng thử nghiệm *ex vivo* (tim chuột đã được lấy ra và truyền thông)

Chuột to tự nhiên Sprague Dawley® SD (do phòng thí nghiệm Harlan (Livermore, CA, Mỹ) cung cấp) được gây mê và quả tim được phẫu thuật cắt ra tiếp theo là đặt ống canun trong thiết bị Langendorff (do Harvard apparatus, Holliston, MA USA cung cấp) thông qua động mạch chủ. Quả tim được truyền thông ngược hành trình bằng dung dịch đệm Krebs-Henseleit đã được oxy hóa và cải biến (Skrzypiec-Spring M et al., (2007) J. Pharmacol Toxicol Methods 55: 113-126). Áp suất của dung dịch khiến van động mạch chủ đóng lại và sau đó dịch truyền được đẩy vào khe tim và mạch vành. Điều này cho phép tim đập trong thời gian vài giờ. Bóng được cài xen vào tâm thất trái (LV) để đo $dP/dt_{tối\ đa}$ (đạo hàm của áp suất tâm thất trái) làm chỉ số về mức co bóp tim. Chất chủ vận APJ được truyền thông liên tục theo cách phụ thuộc liều lượng vào tim để kiểm tra mức độ co bóp tim. Việc dùng chất chủ vận APJ thể hiện mức tăng phụ thuộc vào liều lượng về tác dụng co bóp cơ tim và tác dụng thư giãn cơ tim (các hình 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 5B, 6A, và 6B và Bảng 59).

Hình 1A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 371 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 371 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được biểu hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Hình 1B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 371 đến sự thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 371 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$ khi kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Đối với hợp chất theo Ví dụ 371, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (SEM) (n = 8) và (n = 4 đến 6) đối với chất dẫn. Hình 2A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 109 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 109 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được

đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được biểu hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Hình 2B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 109 đến mức độ thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 109 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$ khi kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Đối với hợp chất theo Ví dụ 109, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (n = 8) và (n = 2) đối với chất dẫn. Hình 3A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 586 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 586 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được biểu hiện theo mức độ tính theo phần trăm so với chất dẫn. Hình 3B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 586 đến mức độ thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 586 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$ khi kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Đối với hợp chất theo Ví dụ 586, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (n = 8) và (n = 5) đối với chất dẫn. Hình 4A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 263 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 263 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được biểu hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm. Hình 4B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 263 đến mức độ thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 263 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$, trong đó các kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm. Đối với hợp chất theo Ví dụ 263, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (n = 8). Hình 5A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 27 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 27 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được biểu hiện theo mức độ tính theo phần trăm so với chất dẫn. Hình 5B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 27 đến mức độ thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền

thông. Hợp chất theo Ví dụ 27 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$, trong đó các kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm so với chất dẫn. Đối với hợp chất theo Ví dụ 27, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (n = 8) và (n = 5) đối với chất dẫn. Hình 6A thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 99 đến mức độ co độc lập với tải nạp ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 99 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và mức độ co độc lập với tải nạp được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ đa}$ và các kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm. Hình 6B thể hiện tác động của hợp chất theo Ví dụ 99 đến mức độ thư giãn tâm thất trái ở quả tim của con chuột đã được lấy ra và đã được truyền thông. Hợp chất theo Ví dụ 99 được truyền vào ở các nồng độ khác nhau và tác dụng thư giãn độc lập với tải nạp (thư giãn) được đo theo chỉ số LV $dP/dt_{tối\ thiểu}$, trong đó các kết quả được thể hiện theo mức độ thay đổi tính theo phần trăm. Đối với hợp chất theo Ví dụ 99, dữ liệu là trung bình +/- sai số chuẩn (n = 8).

Bằng chứng về sự cải thiện mức độ co bóp tim *in vivo* ở mẫu chuột mắc chứng suy tim

Trên cơ sở các phát hiện *ex vivo* ở thử nghiệm đối với tim đã được lấy ra, các chất chủ vận APJ được dùng liều *in vivo* để khảo sát biểu hiện của sự co bóp tim ở các thiết lập *in vivo*. Con chuột Lewis đực (do Charles River, Mỹ cung cấp) ở lứa 2 đến 3 tháng tuổi được sử dụng cho nghiên cứu này. Chứng suy tim được gây ra nhờ thắt cố định động mạch vành trái đi xuống mà dẫn đến tổn thương đối với tim với phân suất tống máu <35%. Các chất chủ vận APJ được dùng liều phụ thuộc cấp tính trong thời gian 30 phút. Việc dùng các hợp chất theo các Ví dụ 371, 109, 586, 263, 27, và 99 dẫn đến hiện tượng tăng mức độ co bóp tim như đo được theo $dP/dt_{tối\ đa}$ (đạo hàm của áp suất tâm thất trái) (Bảng 59).

Bảng dưới đây bao gồm dữ liệu về hoạt tính sinh học thu được bằng cách áp dụng các quy trình và các thử nghiệm nêu trên đối với các hợp chất theo các Ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bảng 58. Thông tin về hoạt tính sinh học của các hợp chất làm ví dụ

Ví dụ	Hoạt tính hAPJ SPA EC_{50} IP (μM)
4.02	0,22

27.0 và 549.0	0,00019
28.0 và 543.0	0,062
29.0	0,15
30.0	0,83
31.0	0,0024
32.0	0,14
33.0	0,056
34.0	0,0042
35.0	0,00054
36.0	0,00028
37.0	0,00018
38.0	0,00014
39.0	0,54
40.0	0,0047
41,0	0,00022
42.0	0,051
43.0	0,00047
44.0 và 580.0	0,00126
45.0	0,096
46.0	0,075
47.0	0,0088
48.0	0,00018
49.0	0,00017
50.0	0,0093
51.0	0,00071
52.0	0,0042
53.0	0,053
54.0	0,012
55.0	0,017
56.0	0,031
57.0	0,00055

58.0	0,00050
59.0	0,026
60.0	0,012
61.0	0,0065
62.0	0,0060
63.0	0,35
64.0	0,010
65.0	0,18
66.0	0,024
67.0	0,015
68.0	0,060
69.0	0,0021
70.0	0,0026
71.0	0,21
72.0	0,0091
73.0	0,00076
74.0	0,0025
75.0	0,012
76.0	0,0030
77.0	0,0070
78.0	0,0094
79.0	0,00041
80.0 và 242.0	0,00078
81.0 và 244.0	0,0011
82.0	0,0028
83.0	0,048
84.0	0,0052
85.0	0,0052
86.0	0,0013
87.0	0,00040
88.0	0,00037

89.0	0,011
90.0	0,0024
91.0	0,0014
92.0	0,14
93.0	0,00057
94.0	0,15
95.0	0,00011
96.0	0,00026
97.0	0,0020
98.0	0,0099
99.0	0,0023
100.0	0,11
101.0	0,0070
102.0	0,018
103.0	0,00051
104.0	0,0024
105.0	0,0018
106.0	0,015
107.0	0,000090
108.0	0,15
109.0	0,00085
110.0	0,000078
111.0	0,0053
112.0	0,012
113.0	0,0047
114.0	0,033
115.0	0,00018
116.0	0,00025
117.0	0,00127
118.0	0,0058
119.0	0,011

120.0	0,0033
121.0	0,0034
122.0	0,020
123.0	0,00075
124.0	0,0011
125.0	0,0257
126.0	0,0011
127.0	0,00011
128.0	0,0011
129.0	0,000095
130.0	0,00046
131.0	0,0033
132.0	0,00025
133.0	0,011
134.0	0,030
135.0	0,0056
136.0	0,036
137.0	0,066
138.0	0,27
139.0	0,15
140.0	0,11
141.0	0,20
142.0	0,00012
143.0	0,00023
144.0	0,012
145.0	0,014
146.0	0,0021
147.0	0,0034
148.0	0,0043
149.0	0,0097
150.0	0,074

151.0	0,039
152.0	0,12
153.0	0,16
154.0	0,15
155.0	0,093
156.0	0,00054
157.0	0,00021
158.0	0,00095
159.0	0,076
160.0	0,028
161.0	0,000062
162.0	0,00026
163.0	0,0019
164.0	0,00017
165.0	0,0025
166.0	0,0068
167.0	0,0011
168.0	0,11
169.0	0,0018
170.0	0,0012
171.0	0,0048
172.0	0,000065
173.0	0,0012
174.0	0,00020
175.0	0,00039
176.0	0,00015
177.0	0,00012
178.0	0,00012
179.0	0,0048
180.0	0,000068
181.0	0,012

182.0	0,0011
183.0	0,060
184.0	0,00054
185.0	0,00012
186.0	0,00012
187.0	0,00014
188.0	0,00096
190.0	0,0016
191.0	0,041
192.0	0,26
193.0	0,061
194.0	0,036
195.0	0,00035
196.0	0,0034
197.0	0,00021
198.0	0,0011
199.0	0,019
200.0	0,00057
201.0	0,0025
202.0	0,0154
203.0 và 544.0	0,00068
204.0	0,0015
205.0	0,025
205.1	0,0064
206.0	0,0013
207.0	0,0033
208.0	0,0010
209.0	0,0049
211.0	0,38
212.0	0,31
214.0	0,11

215.0	0,090
216.0	0,57
217.0	0,18
218.0	0,30
219.0	0,0085
220.0	0,0071
221.0	0,035
222.0	0,011
223.0	0,0082
224.0	0,011
225.0	0,022
226.0	0,0097
227.0	0,088
228.0	0,0053
229.0	0,0063
230.0	0,0042
231.0	0,027
232.0	0,011
233.0	0,045
234.0	0,016
235.0	0,00028
236.0	0,10
237.0	0,014
238.0	0,012
239.0	0,012
240.0	0,000092
241.0	0,057
80.0 và 242.0	0,00078
243.0	0,15
81.0 và 244.0	0,0011
245.0	0,12

246.0	0,00033
247.0	0,0038
248.0	0,060
249.0	0,0011
250.0	0,0028
251.0	0,073
252.0	0,00080
253,0	0,00086
254.0	0,024
256.0	0,00040
257.0	0,00073
258.0	0,0020
259.0	0,011
260.0	0,0024
263.0	0,00032
264.0	0,00034
265.0	0,00077
266.0	0,00033
267.0	0,00015
268.0	0,00017
269.0	0,00035
271.0	0,00075
272.0	0,0021
273.0	0,00014
274.0	0,00012
275.0	0,00030
276.0	0,00021
277.0	0,00033
278.0	0,00037
279.0	0,028
280.0	0,00027

281.0	0,043
282.0	0,00071
283.0	0,00096
284.0	0,013
285.0	0,00057
286.0	0,00068
287.0	0,014
288.0	0,0011
289.0	0,011
290.0	0,00057
291.0	0,0018
292.0	0,00090
293.0	0,013
294.0	0,011
295.0	0,098
296.0	0,0047
297.0	0,0021
298.0	0,043
299.0	0,00068
300.0	0,0052
301.0	0,078
303.0	0,0073
304.0	0,0017
305.0	0,00039
306.0	0,020
307.0	0,041
308.0	0,076
309.0	0,0095
310.0	0,00066
311.0	0,00026
312.0	0,027

313.0	0,00030
314.0	0,0034
315.0	0,00032
316.0	0,00050
317.0	0,00053
319.0	0,0015
320.0	0,025
321.0	0,049
322.0	0,00091
323.0	0,00075
324.0	0,014
325.0	0,17
326.0	0,022
327.0	0,0020
328.0	0,00033
329.0	0,00023
330.0	0,00030
331.0	0,00024
332.0	0,00056
333.0	0,00058
334.0	0,00099
335.0	0,00099
336.0	0,0016
337.0	0,0040
338.0	0,0045
339.0	0,00091
340.0	0,00070
341.0	0,00075
342.0	0,00047
343.0	0,064
344.0	0,00060

345.0	0,00049
346.0	0,00040
347.0	0,018
348.0	0,0010
349.0	0,0012
350.0	0,0037
351.0	0,00087
352.0	0,00032
353.0	0,10
354.0	0,0013
355.0	0,00046
356.0	0,043
357.0	0,0035
358.0	0,069
359.0	0,0048
360.0	0,010
361.0	0,083
362.0	0,0096
363.0	0,00028
364.0	0,00015
365.0	0,031
366.0	0,0011
367.0	0,0023
368.0	0,059
369.0	0,016
370.0	----
371.0 và 541.0	0,00091
372.0	0,12
373.0	0,31
374.0	0,41
376.0	0,023

377.0	0,0012
378.0	0,046
379.0	0,00057
381.0	0,16
382.0	0,073
383.0	0,00039
384.0	0,00035
385.0	0,00060
386.0	0,024
387.0	0,0057
388.0	0,040
389.0	0,021
390.0	0,0038
391.0	0,059
392.0	0,048
394.0	0,012
395.0	0,00011
396.0	0,030
397.0	0,00090
398.0	0,013
400.0	0,017
401.0	0,021
402.0	0,00086
403.0	0,00021
405.0	0,00069
406.0	0,039
408.0	0,00088
409.0	0,029
411.0	0,0033
412.0	0,025
413.0	0,00046

415.0	0,0089
416.0	0,00026
417.0	0,011
418.0	0,0079
419.0	0,0067
420.0	0,0063
422.0	0,0013
423.0	0,00044
424.0	0,0071
425.0	0,0035
426.0	0,0126
427.0	0,00034
428.0	0,0025
429.0	0,00027
430.0 và 605.0	0,00053
433.0	0,042
434.0	0,12
435.0	0,024
436.0	0,10
437.0	0,031
438.0	0,052
439.0	0,11
440.0	0,049
441.0	0,0012
442.0	0,013
443.0	0,0025
444.0	0,080
445.0	0,10
446.0	0,085
447.0	0,029
448.0	0,014

449.0	0,0049
450.0	0,0032
451.0	0,045
452.0	0,0010
453.0	0,00060
454.0	0,00084
455.0	0,0049
456.0	0,0093
457.0	0,00030
458.0	0,00016
459.0	0,00031
460.0	0,0097
461.0	0,67
462.0	0,0090
463.0	0,047
464.0	0,0078
465.0	0,0014
466.0	0,012
467.0	0,035
468.0	0,0010
469.0	0,00073
470.0	0,0020
471.0	0,019
472.0	0,00073
473.0	0,00023
474.0	0,00035
475.0	0,027
476.0	0,00055
477.0	0,016
478,0	0,00026
479.0	0,00016

480.0	0,0074
481.0	0,00024
482.0	0,00020
483.0	0,00035
484.0	0,00026
485.0	0,000098
486.0	0,000073
488.0	0,0012
489.0	0,00088
491.0	0,00033
492.0	0,00061
494.0	0,0028
495.0	0,0032
496.0	0,015
497.0	0,087
498.0	0,0072
499.0	0,0061
500.0	0,093
501.0	0,0077
502.0	0,0068
503.0	0,062
504.0	0,018
505.0	0,0019
506.0	0,0012
507.0	0,00039
509.0	0,0059
510.0	0,0014
511.0	0,0069
512.0	0,00093
513.0	0,0017
514.0	0,00040

515.0	0,0022
516.0	0,076
517.0	0,051
518.0	0,00019
519.0	0,0054
520.0	0,00049
521.0	0,00024
522.0	0,00032
523.0	0,00033
524.0	0,00026
525.0	0,12
526.0	0,0010
527.0	0,002
528.0	0,027
529.0	0,00048
530.0	0,0485
531.0	0,0002
532.0	0,00049
533.0	0,019
534.0	0,001
535.0	0,0013
537.0	0,057
538.0	0,0045
540.0	0,032
371.0 và 541.0	0,00091
28.0 và 543.0	0,062
203.0 và 544.0	0,00068
545.0	0,0049
546.0	0,037
548.0	0,014
27.0 và 549.0	0,00019

550.0	0,00080
552.0	0,00028
553.0	0,041
554.0	0,0027
555.0	0,041
557.0	0,00031
558.0	0,030
559.0	0,12
560.0	0,00088
562.0	0,0063
563.0	0,00019
565.0	0,10
566.0	0,062
568.0	0,0071
569.0	0,00026
571.0	0,00034
572.0	0,036
574.0	0,00023
575.0	0,0043
577.0	0,00024
578.0	0,0027
44.0 và 580.0	0,0013
581.0	0,0051
583.0	0,00019
585.0	0,025
586.0	0,00030
588.0	0,00052
589.0	0,020
591.0	0,00021
592.0	0,010
593.0	0,00037

594.0	0,020
596,0	0,00011
597.0	0,0013
598.0	0,000093
599.0	0,0020
601.0	0,0012
602.0	0,19
604.0	0,030
430.0 và 605.0	0,00053
606.0	0,000082
607.0	0,021
609.0	0,0094
610.0	0,00030
611.0	0,00019
612.0	0,013
614.0	0,0017
615.0	0,065
616.0	0,00046
618.0	0,0054
619.0	0,0015
620.0	0,011
621.0	0,00084
622.0	0,012
623.0	0,13
624.0	0,16
625.0	0,11
626.0	0,0018
627.0	0,0011
628.0	0,0065
629.0	0,0016
630.0	0,0053

631.0	0,14
632.0	0,21
633.0	0,0069
634.0	0,071
635.0	0,0026
636.0	0,00040
637.0	0,15
638.0	0,00065
639.0	0,16
640.0	0,33
641.0	0,00014
642.0	0,00048
643.0	0,15
644.0	0,18
645.0	0,060
646.0	0,053
647.0	0,0017
648.0	0,033
649.0	0,00028
650.0	0,039
651.0	0,085)
652.0	0,00043
653.0	0,079
654.0	0,15
655.0	0,13
656.0	0,013
657.0	0,014
658.0	0,0068
659.0	0,052
660.0	0,016
661.0	0,00022

662.0	0,00018
663.0	0,00082
664.0	0,00031
665.0	0,0039
666.0	0,00020
667.0	0,0026
668.0	0,00076
669.0	0,0027
670,0	0,00055
671.0	0,0092
672.0	0,00032
673.0	0,022
674.0	0,00072
675.0	0,0026
676.0	0,0060
677.0	0,0072
678.0	0,00057)
679.0	0,00042
680.0	0,00017
681.0	0,00025
682.0	0,00020
683.0	0,0069
684.0	0,00081
685.0	0,0034
686.0	0,000091
687.0	0,0047
688.0	0,00066
689.0	0,0020
690.0	0,00020
691.0	0,00026
692.0	----

693.0	0,0060
694.0	0,00013
695.0	0,00012
696.0	0,00010
697.0	0,00070
698.0	0,00057
699.0	0,0014
700.0	0,0068
701.0	0,0020
702.0	0,029
703.0	0,0020
704.0	0,00093
705.0	0,00017
706.0	0,00034
707.0	0,0044
708.0	0,00018
709.0	0,00071
710.0	0,00021
711.0	0,0021
712.0	0,00090
713.0	0,0010
714.0	0,0016
715.0	0,00031
716.0	0,00032
717.0	0,00095
718.0	0,00034
719.0	0,044
720.0	0,035
721.0	----
722.0	0,0017
723.0	0,0025

724.0	0,22
725.0	0,036
726.0	0,0075
727.0	0,20
728.0	0,00088
729.0	0,0015
730.0	0,0041
731.0	0,038
732.0	0,037
733.0	0,00042
734.0	0,0020
735.0	0,00048
736.0	0,019
737.0	0,0058
738.0	0,00010
739.0	0,0015
740.0	0,056
741.0	0,0031
742.0	0,035
743.0	0,010
744.0	0,026
745.0	0,00040
746.0	0,080
747.0	0,0076
748.0	0,0055
749.0	0,015
750.0	0,00036
751.0	0,0014
752.0	0,0036
753.0	0,0059
754.0	0,0096

755.0	0,0025
756.0	0,019
757.0	0,061
758.0	0,0058
759.0	0,0068
760.0	0,000095
761.0	0,015
762.0	0,00016
763.0	0,00071
764.0	0,027
765.0	0,0020
766.0	0,071
767.0	0,0038
768.0	0,12
769.0	0,31
770.0	0,047
771.0	0,0020
772.0	0,000032
773.0	0,014
774.0	0,0082
775.0	0,0021
776.0	0,0039
777.0	0,0022
778.0	0,00077
779.0	0,017
780.0	0,0088
781.0	0,59
782.0	0,028
783.0	0,0042
784.0	0,00040
785.0	0,0049

786.0	0,00016
787.0	0,00053
788.0	0,00084
789.0	0,0019
790.0	0,020
791.0	0,00063
792.0	0,051
793.0	0,015
794.0	0,0066
795.0	0,030
796.0	0,0011
797.0	0,0024
798.0	0,00043
799.0	0,00061
800.0	0,0086
801.0	0,0012
802.0	0,00018
803.0	0,0017
804.0	0,0046
805.0	0,0023
806.0	0,019
807.0	0,0035
808.0	0,033
809.0	0,00097
810.0	0,77
811.0	0,016
812.0	0,23
813.0	0,14
814.0	0,56
815.0	0,17
816.0	0,018

817.0	0,016
818.0	0,11
819.0	0,033
820.0	0,0013
821.0	0,030
822.0	0,027
823.0	0,014
824.0	0,00047
825.0	0,00015
826.0	0,0017
827.0	0,010
828.0	0,48
829.0	0,0095
830.0	0,014
831.0	0,00089
832.0	0,11
833.0	0,070
834.0	1,07
835.0	0,013
836.0	0,0029
837.0	0,0051
838.0	0,034
839.0	0,00058
840.0	0,013
841.0	0,0086
842.0	0,14
843.0	0,97
844.0	0,086
845.0	0,14
846.0	0,0066

Bảng dưới đây bao gồm dữ liệu thu được bằng cách áp dụng các quy trình và các thử nghiệm nêu trên đối với các hợp chất làm ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bảng 59. Các tác dụng gây co của các hợp chất theo các ví dụ quan sát được *ex vivo* (thử nghiệm đối với tim đã được lấy ra) và *in vivo* (mẫu chuột MI).

Ví dụ	thử nghiệm đối với tim đã được lấy ra		mẫu chuột MI
	$dP/dt_{tối\ đa}$ (%)	$dP/dt_{tối\ thiểu}$ (%)	$dP/dt_{tối\ đa}$ (%)
371.0	19	25	15
109.0	15	25	20
586.0	15	21	nd[a]
263.0	29	32	25
27.0	26	20	20
99.0	18	30	30
621.0	7,4	6,0	nd
203.0 và 544.0	Không tác dụng	Không tác dụng	12
184.0	14,5	14,0	nd
557.0	17,0	20,0	Không tác dụng
571.0	13,3	18,8	nd
569.0	12,4	12,7	nd
99.0	19,7	31	31
44.0 và 580.0	10,8	9,05	nd
173.0	39	41,7	14
252.0	15,7	16,3	nd
591.0	8,0	0,0	nd
430.0 và 605.0	10,0	9,7	nd
610.0	6,0	Không tác dụng	nd
614.0	6,6	6,2	nd
80.0 và 242.0	5,0	-2,7	nd

81.0 và 244.0	14,0	15,0	nd
91.0	20,0	43,0	25
506.0	9,0	3,0	nd
93.0	19,0	27,0	20
198.0	15,0	19,0	15
79.0	10,0	5,0	nd
51.0	2,0	2,0	nd
82.0	13,5	16,2	nd
57.0	4,0	2,0	nd
531.0	4,1	1,9	nd
627.0	Không tác dụng	Không tác dụng	nd
694.0	18,0	32,0	8
684.0	19,0	18,3	20
706.0	9,1	4,0	nd
709.0	6,0	3,0	nd
710.0	12,7	10,3	nd
711.0	9,4	1,1	nd
741.0	1,4	6,6	nd
628.0	18,3	18,0	15
826.0	6,02	5,16	nd
803.0	11,4	10,0	nd
799.0	7,8	14,1	nd
784.0	4,3	1,93	nd

[a]nd có nghĩa là không xác định được

APJ là thụ thể liên hợp G-protein mà liên quan chặt chẽ đến thụ thể typ 1 của Angiotensin II (AT1R) với mức tương đồng 50% ở miền liên màng. Apelin là phối tử nội sinh đã biết đối với APJ và một phối tử khác gần đây được gọi là ELABELA đã được xác định là phối tử tiềm năng khác đối với thụ thể APJ (Tatemoto, K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 251, pp. 471-476 (1998); Pauli, A. et al., Science, 343, pp. 1248636 (2014)). Từ khi nó được phát hiện, càng ngày càng có nhiều bằng chứng biểu thị

vai trò của thụ thể apelin-APJ ở sinh lý bệnh học của các bệnh tim mạch. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy rằng việc truyền cấp tính apelin hoặc các chất chủ vận APJ cải thiện chức năng của tim trong các thiết lập suy tim (Berry, M. F., et al., Circulation, 110(11) pp. ll187-ll193 (2004); Japp, A. G. et al., Circulation, 121, pp. 1818-1827 (2010)).

Một khía cạnh then chốt đang nổi lên của hệ apelin-APJ là tương tác của nó với hệ renin-angiotensin. Cũng đã biết rằng apelin điều tiết ngược các tác động gây co mạch của AngII. Chuột nhắt đã xử lý di truyền để không biểu hiện apelin thể hiện phản xạ co mạch tăng mạnh đối với AngII cho thấy rằng hệ apelin/APJ gây tác dụng giảm huyết áp in vivo chống lại tác động gây tăng huyết áp của AngII. Ngoài ra, apelin hoạt hóa chu trình APJ ức chế sự hình thành xơ vữa động mạch gián tiếp nhờ angiotensin thông qua tương tác với AT1R (Chun, H. J., et al., J. Clin. Invest., 118, pp. 3343-3354 (2008), Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29, pp. 724-731 (2011), Sun, X. et al., Hypertens. Res., 34, pp. 701-706 (2011)). Điều này có thể gián tiếp do sự hội tụ của hai chu trình phát tín hiệu nội bào độc lập hoặc thông qua tương tác vật lý trực tiếp của APJ với AT1R để tạo ra heterođime. Siddiquee và các đồng tác giả cho thấy rằng sự phát tín hiệu AngII bị kháng thông qua quá trình đime hóa khác loại phụ thuộc vào apelin và điều biến dị lập thể âm tính gián tiếp nhờ APJ đối với chức năng của AT1R (xem tài liệu: Siddiquee, K. et al., Br. J. Pharmacol., 168, pp. 1104-1117 (2013).

Các tác giả sáng chế quan tâm đến việc tìm hiểu xem liệu quá trình đime hóa khác loại APJ-AT1R sau khi hoạt hóa bởi các chất chủ vận APJ có tác động có lợi nào về mặt lâm sàng ở các bệnh nhân suy tim hay không khi xét đến thực tế là hầu hết các bệnh nhân được dùng các thuốc theo chế độ chăm sóc tiêu chuẩn như các chất phong bế angiotensin (các chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các chất phong bế thụ thể angiotensin (ARB)) và các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE). Để khám phá mối quan hệ tương tác riêng giữa APJ và thụ thể AT1R, các tác giả sáng chế đã khảo sát quá trình phát tín hiệu IP1 gián tiếp do AT1R sau khi hoạt hóa bằng các chất chủ vận APJ. Đáng ngạc nhiên và trái ngược với các phát hiện của Siddique và các đồng tác giả, việc hoạt hóa chu trình APJ dẫn đến sự hợp tác tích cực của AngII nhờ dịch chuyển hiệu lực của nó sang trái và còn làm tăng hiệu quả của phản xạ IP (xem phần về các phương pháp và kết quả dưới đây). Ngược lại, việc phong bế thụ thể AT1R bằng ARB như losartan giải phóng sự ức chế thụ thể APJ và điều tiết tăng mức độ phát tín hiệu của nó mà được quan

sát là tác dụng hiệp đồng ở cả các thử nghiệm ex vivo và các thử nghiệm in vivo. Công trình này thiết lập mô hình mới về tương tác riêng/đime hóa khác loại giữa APJ & AT1R mà có thể gợi ý về các cách thức can thiệp dược lý đối với nhóm người mắc chứng suy tim.

Bản chất sinh học của tương tác giữa axetyl cholinsteraza (ACE2) và apelin là phức tạp. Để nghiên cứu tương tác giữa các chu trình phát tín hiệu apelin-APJ và ACE, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu việc cải thiện chức năng của tim bằng các chất chủ vận APJ phân tử nhỏ với sự có mặt của chất ức chế ACE captopril ở chuột to mắc bệnh suy tim in vivo. Chỉ riêng captopril, trong các thiết lập cấp tính, không thể hiện sự cải thiện nổi bật về mức co hoặc phân suất tống máu một cách cấp tính. Tuy nhiên, với sự có mặt của chất chủ vận APJ, có sự dịch chuyển về hiệu lực sang bên trái với sự cải thiện rõ rệt về co bóp và phân suất tống máu mà không có thay đổi về nhịp tim. Các phát hiện này là cơ nguồn tham khảo mới để hiểu về sự điều biến của ACE2 đối với hệ renin angiotensin aldosteron (RAAS), độc lập với quy trình phát tín hiệu AT1R và đề xuất các đích thuốc tiềm năng mới dùng để điều trị các bệnh như cao huyết áp và chứng suy tim. Công trình này chứng minh rõ ràng rằng sự kết hợp chất chủ vận của thụ thể APJ với ARB như losartan và/hoặc với chất ức chế ACE như captopril mà có thể đóng vai trò quan trọng trong việc tạo ra hiệu quả tốt hơn trong điều trị bệnh nhân suy tim, ví dụ, cải thiện mức độ co bóp và phân suất tống máu mà không thay đổi nhịp tim.

Bằng chứng về tương tác dị lập thể giữa APJ và AT1R nhờ áp dụng thử nghiệm IP

Phương pháp

Các dòng tế bào tái tổ hợp ổn định đơn và kép được tạo ra cho APJ của người và thụ thể AT1R ở các tế bào CHO K1 đã được gắn dấu bằng đuôi FLAG hoặc đuôi hemagglutinin (HA). Một cách vắn tắt, các tế bào CHO-K1 APJ/AT1R được cấy vào môi trường nuôi cấy chứa DMEM-F12 và 10% FBS ở mật độ 15k/lỗ trong đĩa loại 96 lỗ qua đêm. Ngày hôm sau, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường không chứa huyết thanh trong thời gian 4 giờ. Hợp chất AngII trong một khoảng nồng độ (1pM đến 10μM) có hoặc không có các chất chủ vận APJ ở các nồng độ khác nhau đã được pha loãng trong kích thích dung dịch đệm và bổ sung vào đĩa tế bào. Đĩa này được bịt kín và ủ trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo là bổ sung thể tiếp hợp IP-d2 vào, tiếp theo là thể tiếp hợp kháng thể europi cryptat vào các lỗ. Đĩa này được bịt kín, tiếp theo là ủ trong thời

gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET) ở 620nm và 665nm được đo sau thời gian 2 giờ bằng đầu đọc Envision. Tỷ lệ tín hiệu và delta F được tính và lượng IP1 tạo ra là tỷ lệ nghịch với tỷ lệ TR-FRET, 665/620nm.

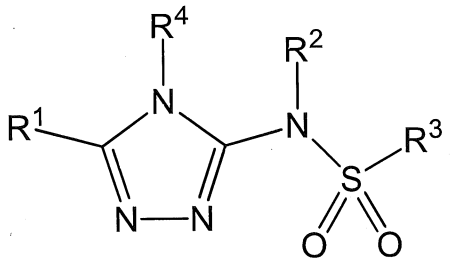
Kết quả

Ở các tế bào biểu hiện cả APJ và thụ thể AT1R, việc bổ sung các chất chủ vận APJ ở các nồng độ khác nhau làm tăng đáp ứng tối đa của AngII và cũng dịch chuyển hiệu lực sang bên trái. Mức tăng phản xạ IP1 đạt hiệu quả tối đa về cả hiệu lực và $E_{tối\ đa}$ biểu thị tác dụng trần mà là tiêu chuẩn cho sự hợp tác dị lập thể giữa AT1R và thụ thể APJ (hình 7). Tuy nhiên, tác động của sự hợp tác không quan sát được ở dòng tế bào ổn định tái tổ hợp APJ hoặc AT1R cho thấy rằng có tương tác riêng về mặt chức năng giữa hai nhóm thụ thể thông qua tương tác vật lý hoặc với các chất hiệu ứng tiếp sau (hình 8 và hình 9). Trên cơ sở các phát hiện trên đây về tính hợp tác, các tác giả sáng chế đã giải thích rằng nếu chất chủ vận APJ có thể gây ra sự đime hóa khác loại APJ với AT1R, việc phong bế AT1R bằng losartan hẳn sẽ làm tăng mức độ hoạt hóa APJ sau khi bổ sung các chất chủ vận phân tử nhỏ vào. Các tác giả sáng chế quan sát thấy rằng các chất chủ vận APJ phân tử nhỏ gây ra sự hợp tác tích cực với sự có mặt của AngII và việc bổ sung losartan vào làm giảm bớt mức độ hợp tác này và dẫn đến các tác dụng hiệp đồng làm gia tăng hiệu quả của thụ thể APJ. Công trình này chứng minh rằng sự kết hợp chất chủ vận của thụ thể APJ với ARB như losartan hoặc chất ức chế ACE như captopril có thể đóng vai trò quan trọng trong tạo ra hiệu quả tốt hơn trong việc điều trị các bệnh nhân suy tim.

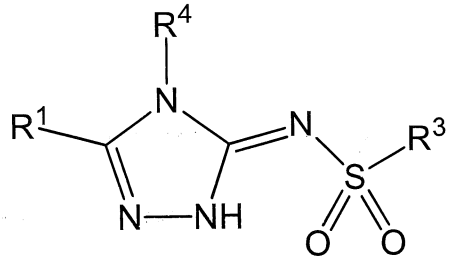
Tất cả các tài liệu công bố và công bố sáng chế đã được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn và đối với mọi mục đích như từng tài liệu hoặc từng công bố sáng chế được kết hợp riêng rẽ và riêng biệt bằng cách viện dẫn và từng tài liệu viện dẫn được kết hợp hoàn toàn. Mặc dù sáng chế đã được bộc lộ một cách chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng dựa vào phần bộc lộ sáng chế để nhận ra rằng có thể thực hiện một số thay đổi và cải biến nhất định mà không vượt quá tinh thần hoặc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I hoặc công thức II:



I



II

hoặc muối dược dụng của nó, tautome của nó, muối dược dụng của tautome, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó,

trong đó:

R^1 là pyridyl, pyridonyl hoặc pyridin N-oxit không được thế, hoặc là pyridyl, pyridonyl hoặc pyridin N-oxit được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^{1a};

R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 haloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), -NH_2, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, -C(=O)-(heteroxyclyl), hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm heteroxyclyl của -C(=O)-

(heteroxyclyl) hoặc nhóm heteroxyclyl là vòng có 3 đến 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm -H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc không có mặt trong hợp chất có công thức II;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_{10} alkyl không được thế, C_1-C_{10} alkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^{3a}, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức –NH-($CR^{3b}R^{3c}$)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3b}R^{3c}$)-C(=O)-Q, nhóm có công thức -($CR^{3d}R^{3e}$)-($CR^{3f}R^{3g}$)-Q, nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q hoặc nhóm có công thức -(heteroxyclyl)-Q, trong đó heteroxyclyl của -(heteroxyclyl)-Q có 5 đến 7 cạnh vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^{3h};

R^{3a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -CN, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl) hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3b} và R^{3c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl) hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3d} và R^{3e} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl) hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3f} và R^{3g} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –H, -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl) hoặc –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$;

R^{3h} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6

haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), -O-(C_1-C_6 alkyl)-OH, -O-(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$ hoặc oxo;

Q là nhóm C_6-C_{10} aryl dạng một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl dạng một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl và nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế R^Q;

R^Q trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -C_2-C_6 alkenyl , -C_2-C_6 alkynyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -S(=O)$_2$-(C_1-C_6 alkyl), phenyl, hoặc nhóm heteroaryl, và nhóm heteroxyclyl Q có thể được thế bằng 1 nhóm thế oxo R^Q;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_6-C_{10} aryl dạng một vòng hoặc hai vòng, nhóm heteroaryl dạng một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, hoặc nhóm heteroxyclyl dạng một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh vòng chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S, trong đó nhóm C_6-C_{10} aryl, nhóm heteroaryl, hoặc nhóm heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^{4a};

R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_1-C_6 alkyl, -C_1-C_6 haloalkyl, -C_1-C_6 perhaloalkyl, -OH, -O-(C_1-C_6 alkyl), -O-(C_1-C_6 haloalkyl), -O-(C_1-C_6 perhaloalkyl), $-NH_2$, -NH(C_1-C_6 alkyl), –N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_1-C_6 alkyl) hoặc -C(=O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và nhóm heteroxyclyl R^4 có thể còn được thế bằng 1 nhóm thế oxo; và

ngoài ra trong đó:

nếu R^4 là vòng phenyl không được thế hoặc được thế và R^3 là nhóm có công thức -(CR^{3b}=CR^{3c})-Q, thì ít nhất một trong số các điều sau đây là đúng:

a) R^4 được thế bằng ít nhất một nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl);

b) Q không phải là oxadiazol;

c) R^{3b} không phải là –H;

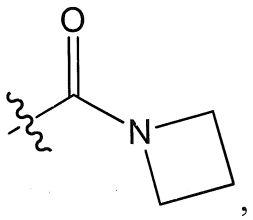
d) R^{3c} không phải là –H;

e) R^1 không phải là nhóm 2-pyridyl; hoặc

f) R^4 được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm -O-(C_1-C_6 alkyl).

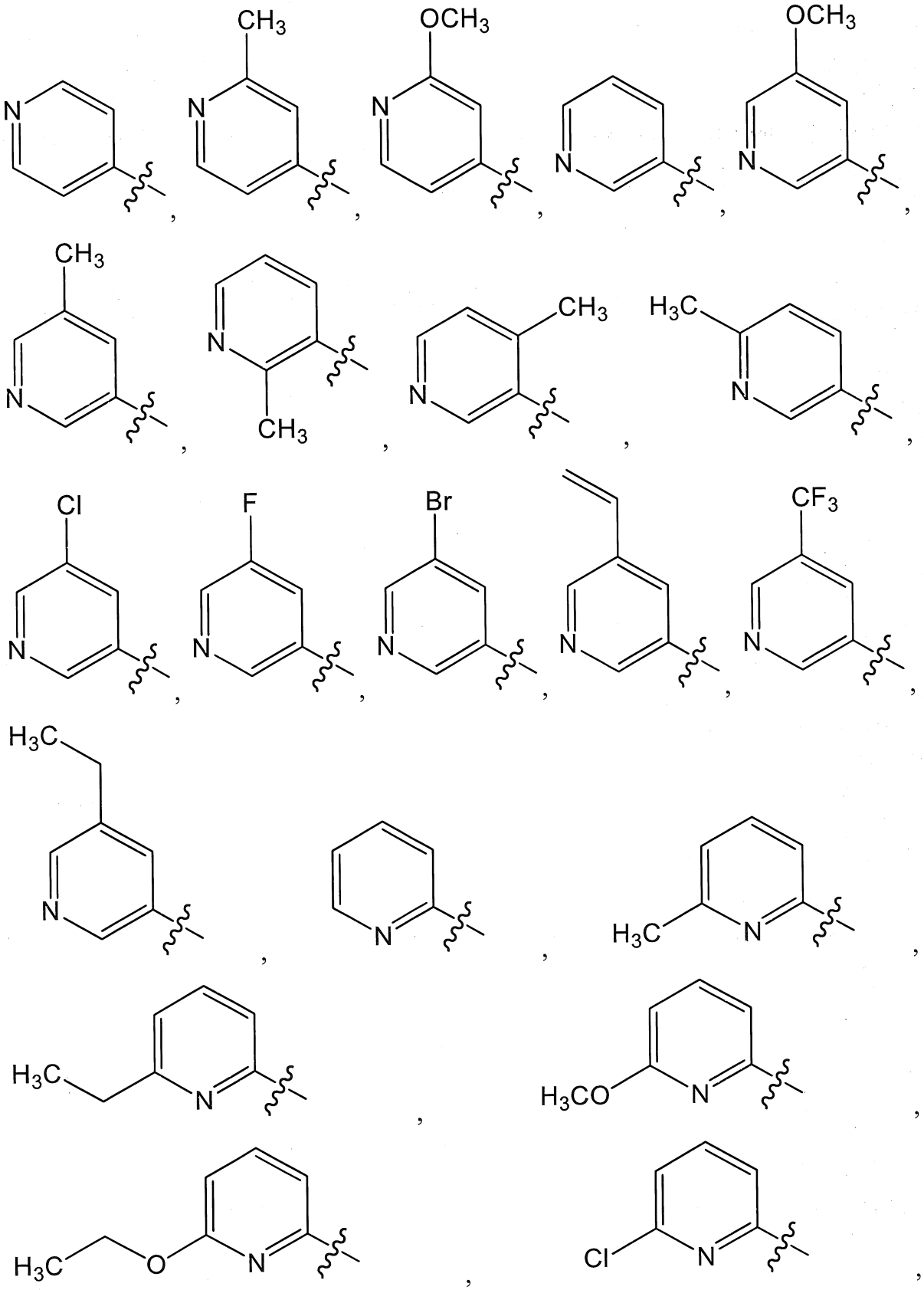
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^1 là pyridyl không được thế hoặc là pyridyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{1a}.

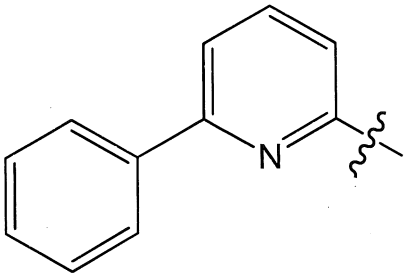
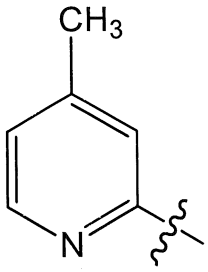
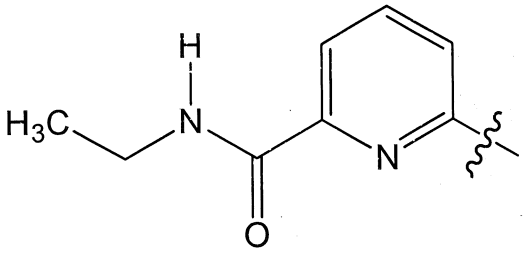
3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^{1a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm –CH_3, -CH_2CH_3, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF_3, -CH=CH_2, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(CH_3), -C(=O)N(CH_3)$_2$, -C(=O)NH(CH_2CH_3), -OH, -OCH_3, -$OCHF_2$, -OCH_2CH_3, -OCH_2CF_3, -OCH_2CH_2OH, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -$OCH_2C(CF_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -N(CH_3)$_2$, phenyl, hoặc nhóm có công thức:

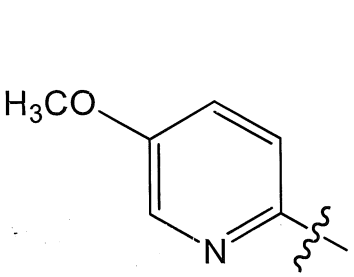


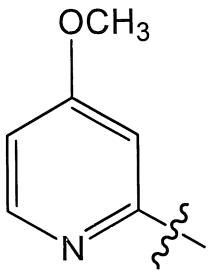
trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

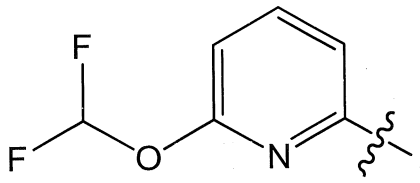
4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

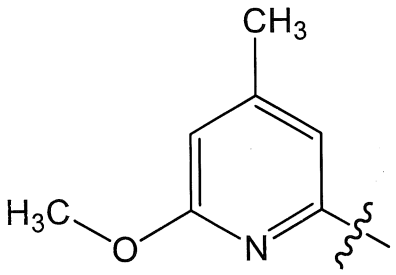


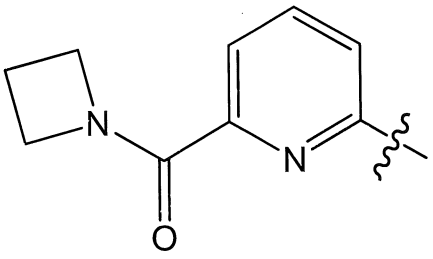




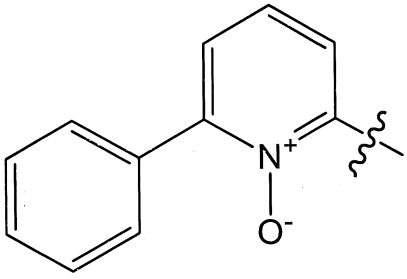


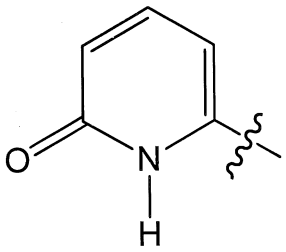
,


,


,


,


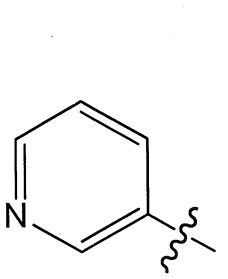
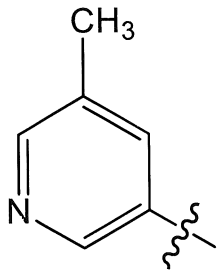
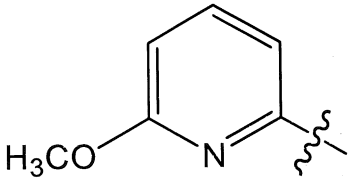
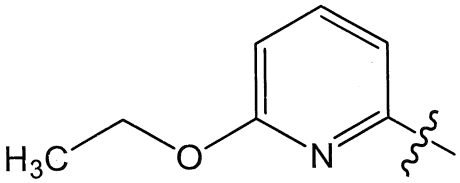
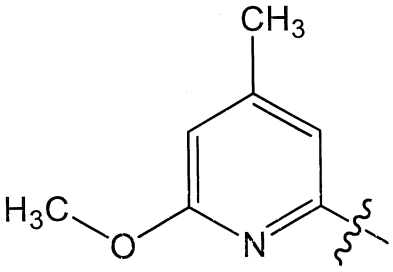
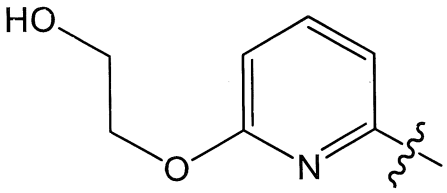
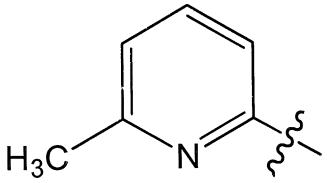
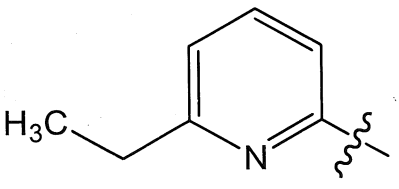
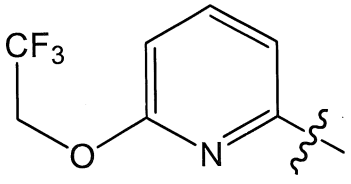
,




hoặc ,

trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

hoặc

,

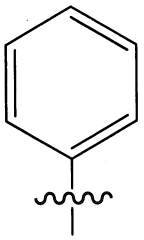
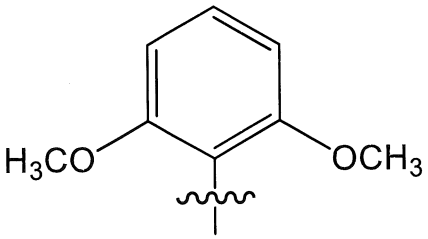
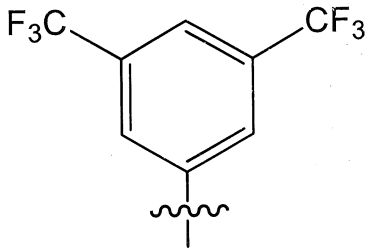
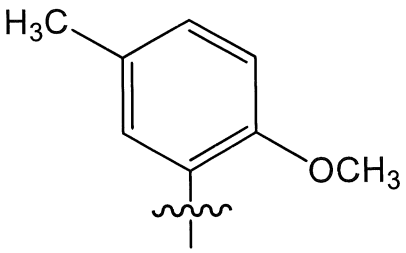
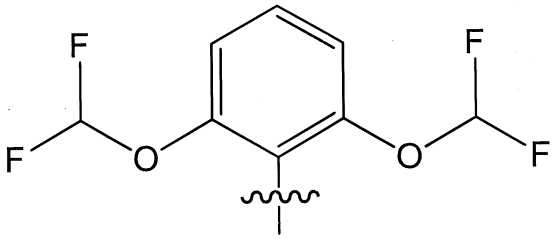
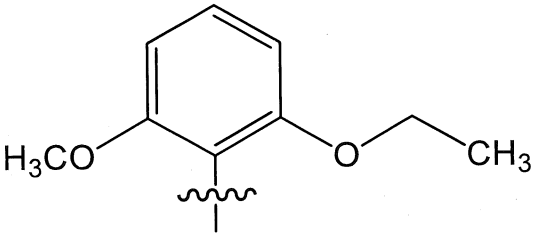
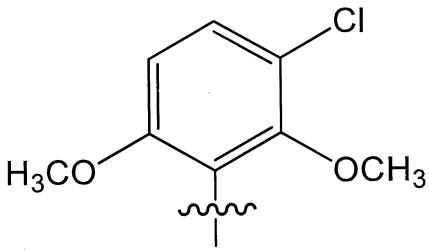
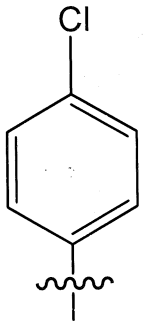
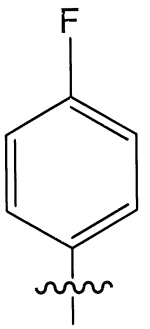
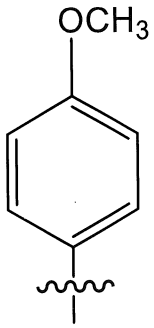
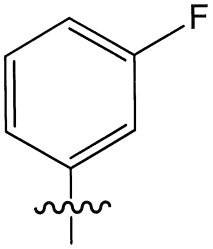
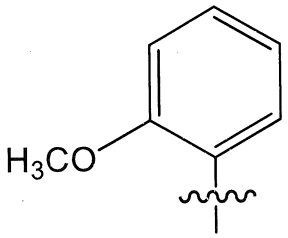
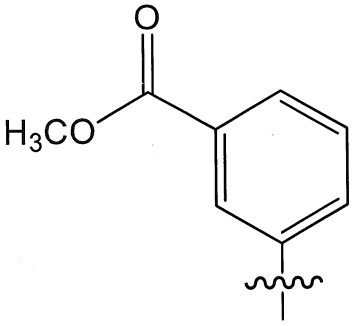
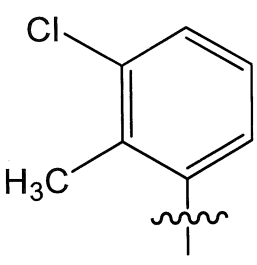
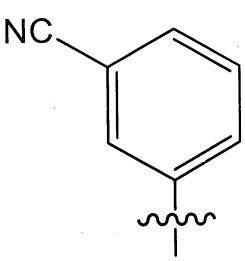
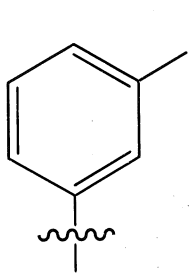
trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

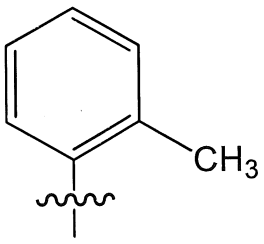
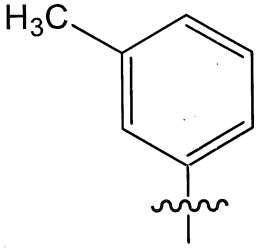
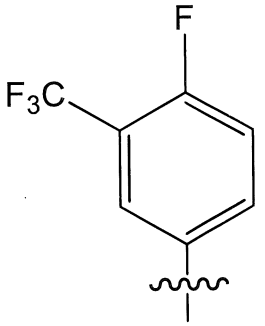
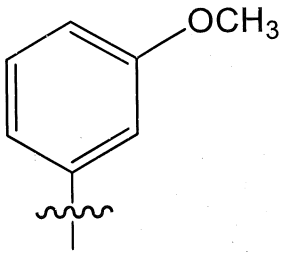
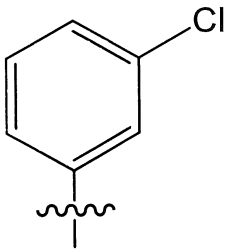
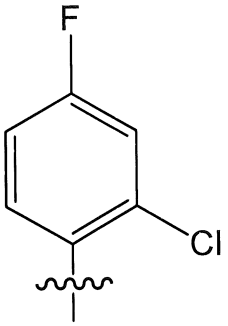
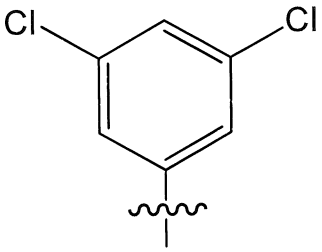
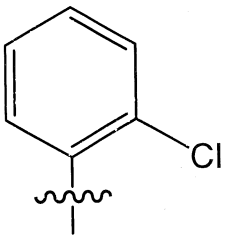
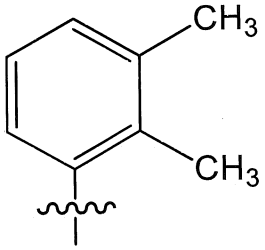
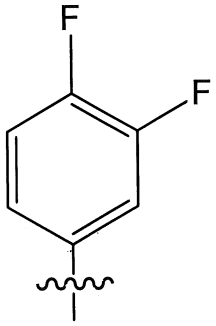
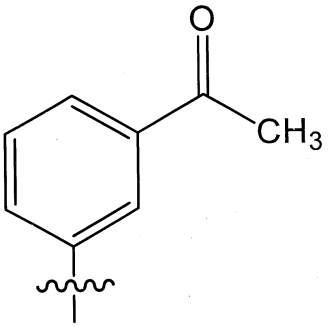
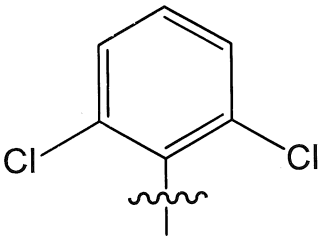
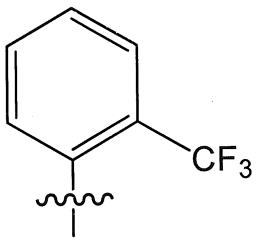
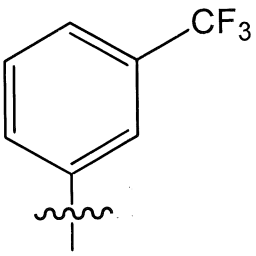
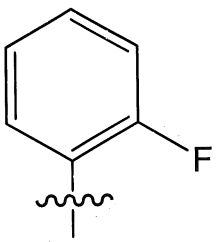
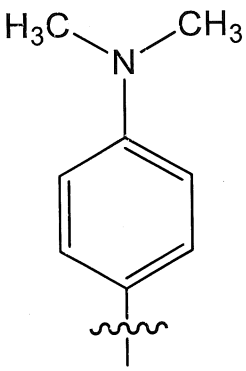
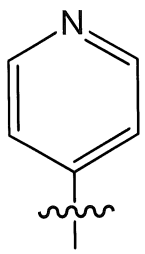
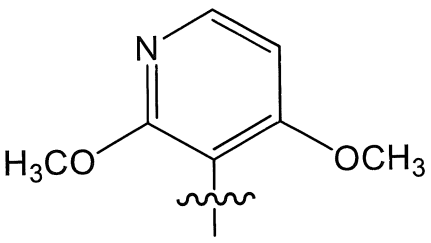
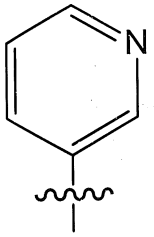
6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^2 là -H.

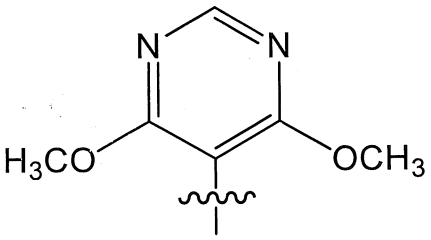
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^4 là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, indolyl hoặc naphtyl, nhóm bất kỳ trong số các nhóm này có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^{4a}.

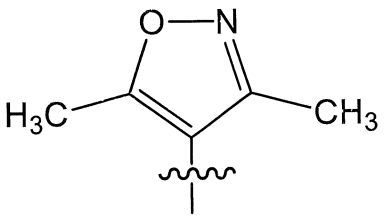
8. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^{4a} trong mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $–CH_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, hoặc $–N(CH_3)_2$.

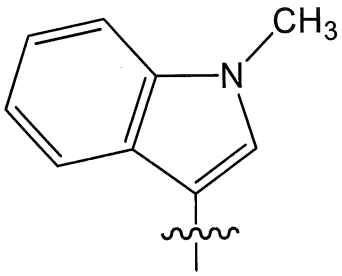
9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

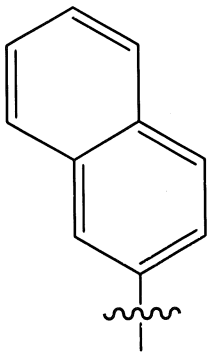
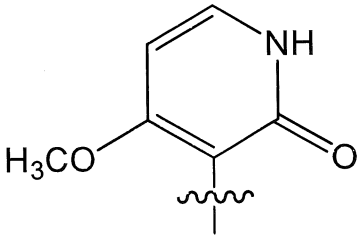

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


,

hoặc


,

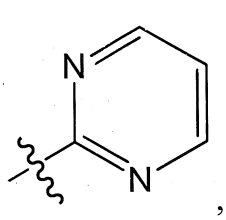
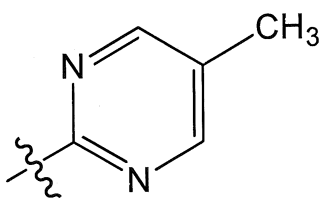
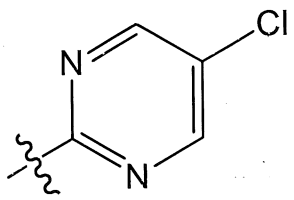
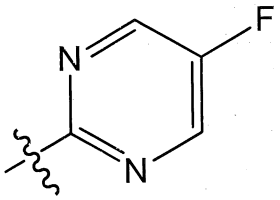
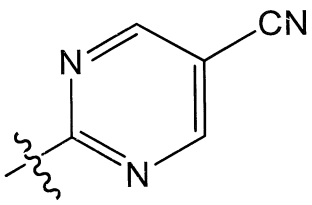
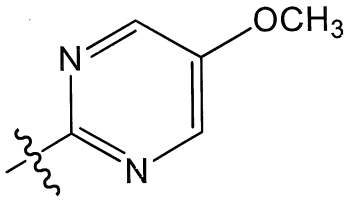
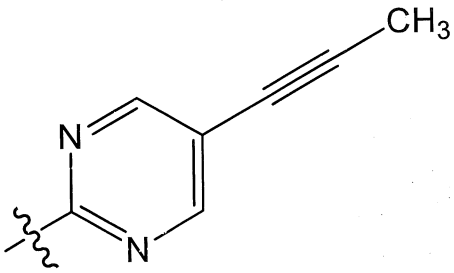
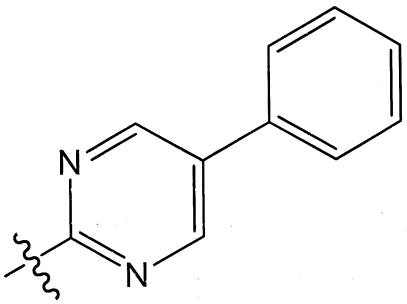
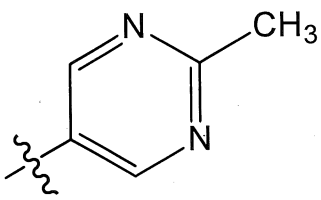
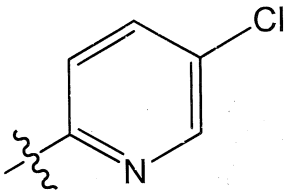
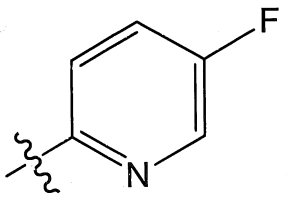
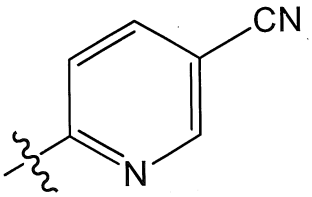
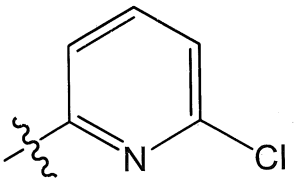
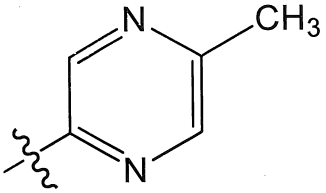
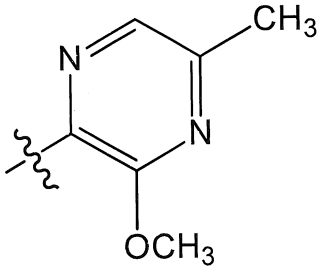
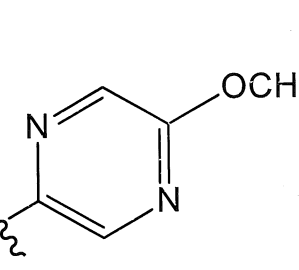
trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^4 là phenyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^{4a}, trong đó nhóm thế R^{4a} này là nhóm –O-(C_1-C_2 alkyl).

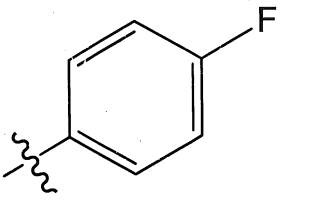
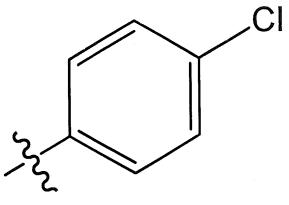
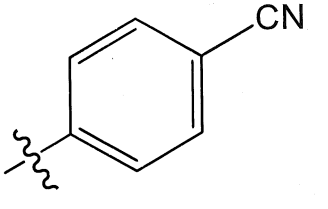
11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó Q là nhóm heteroaryl dạng một vòng có 5 hoặc 6 cạnh vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S và Q không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^Q.

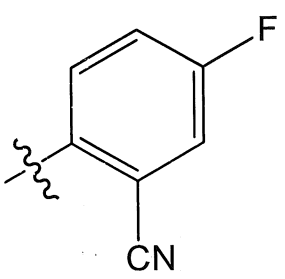
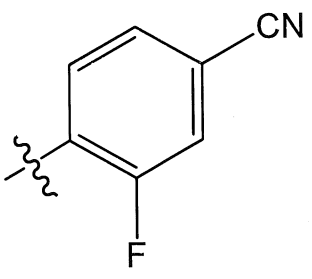
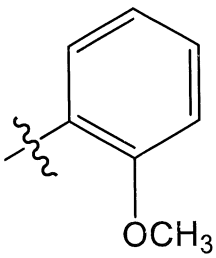
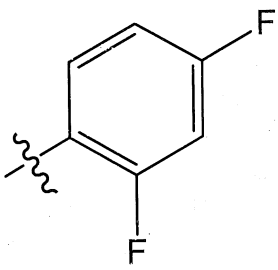
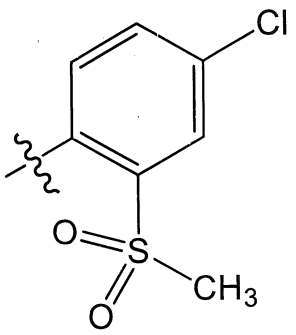
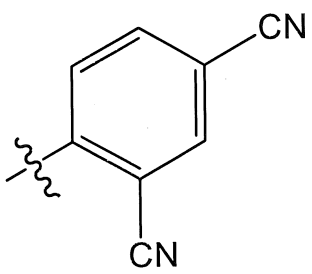
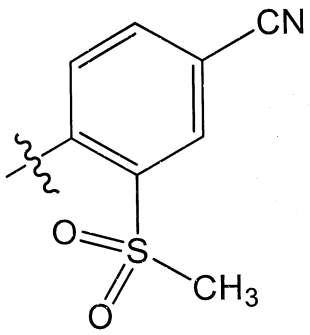
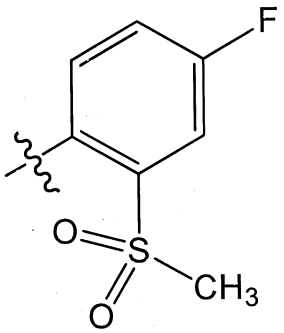
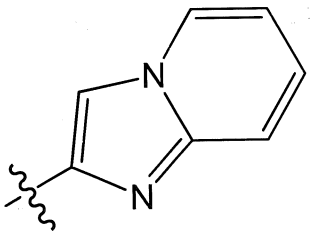
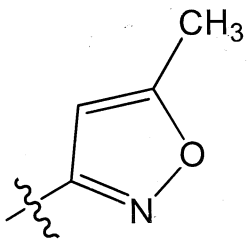
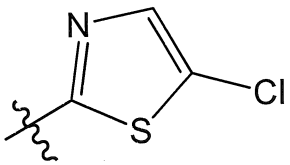
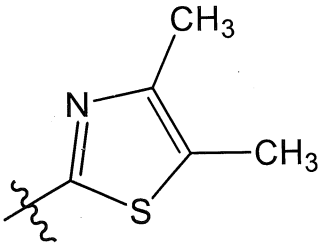
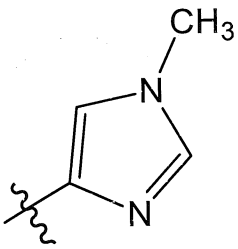
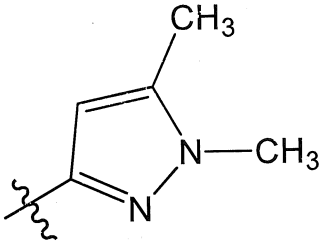
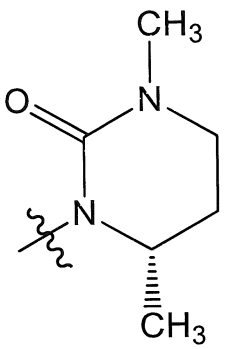
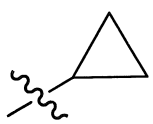
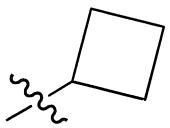
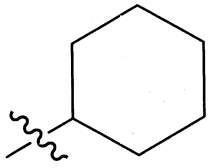
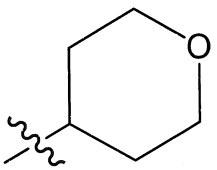
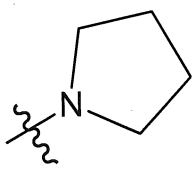
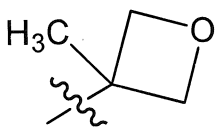
12. Hợp chất theo điểm 11 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó Q là nhóm pyrimidinyl hoặc pyridyl và Q không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế R^Q.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó Q được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

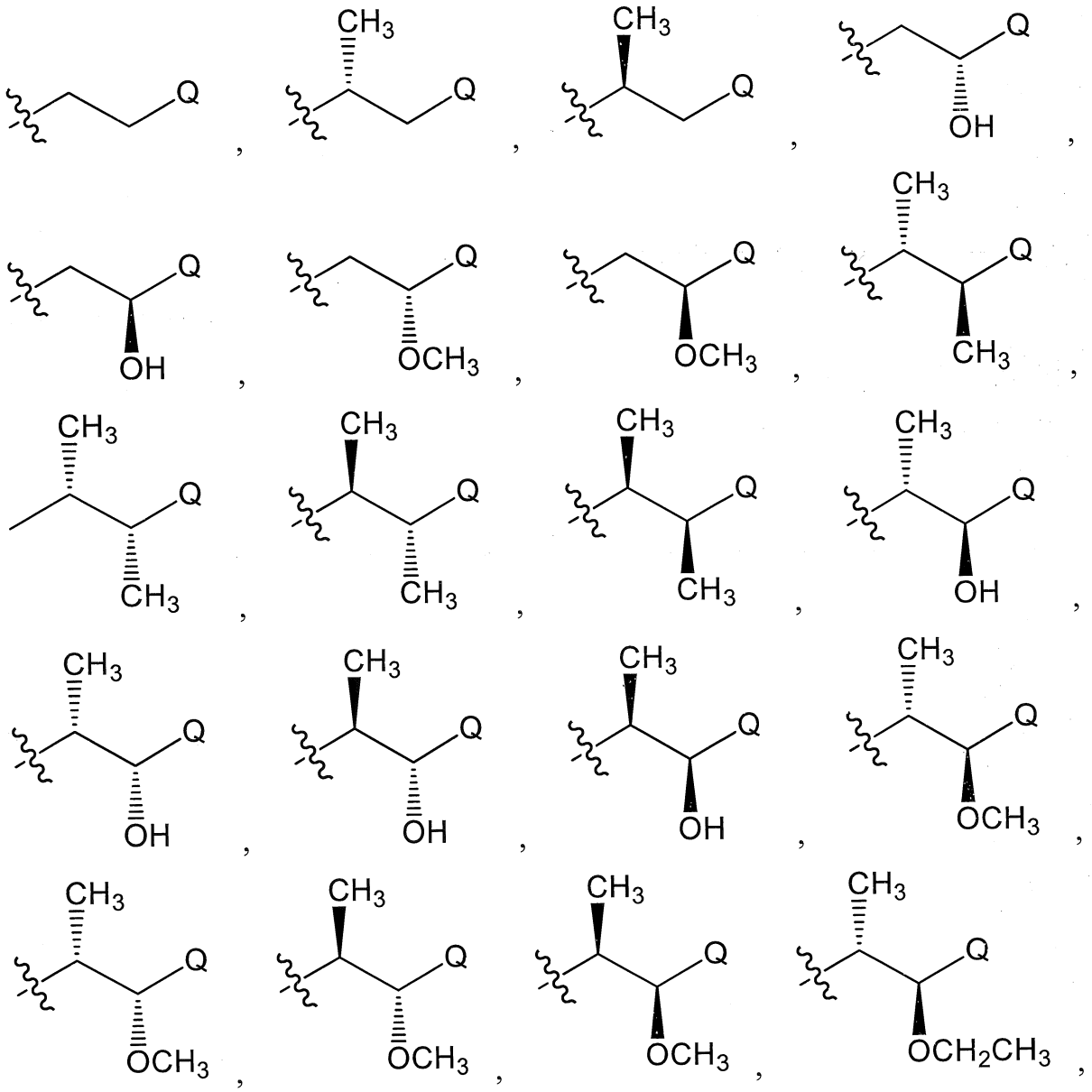






















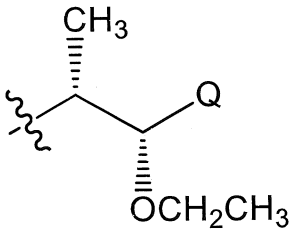
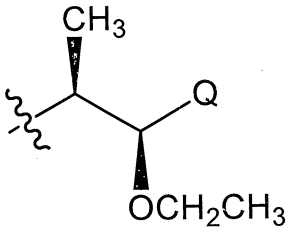
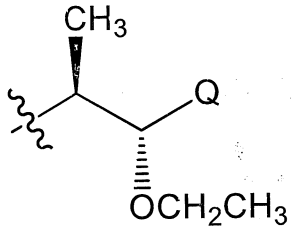
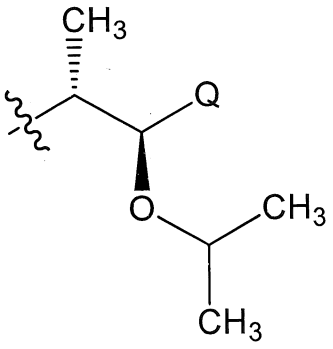
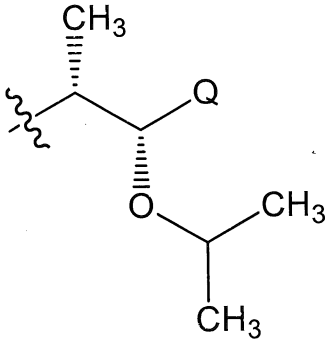
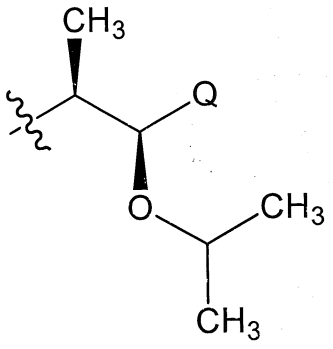
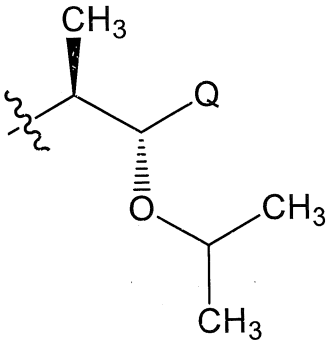
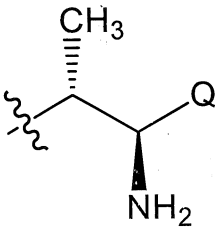
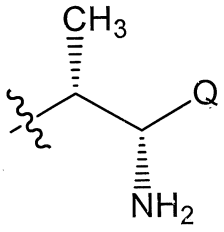
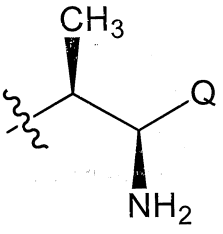
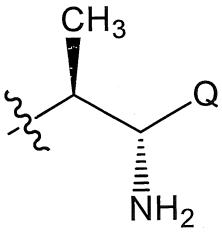
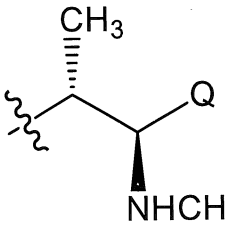
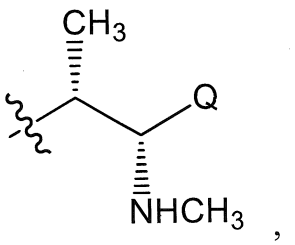
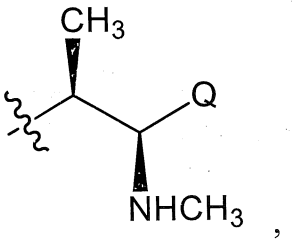
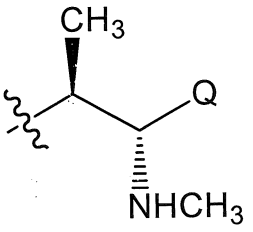
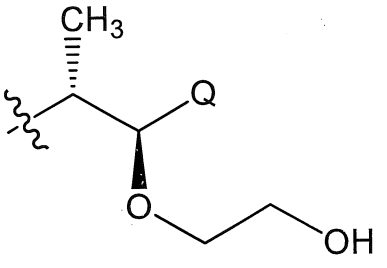
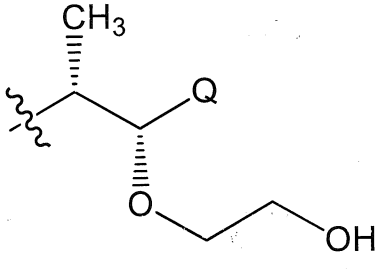
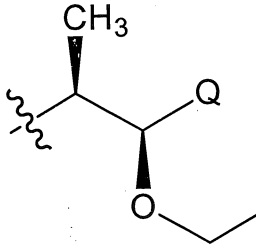
hoặc

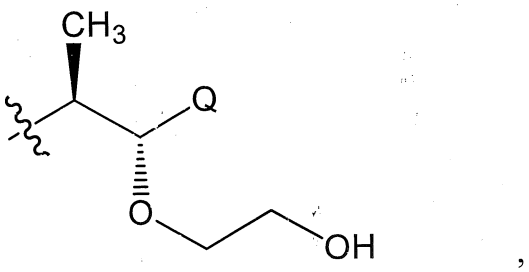
trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

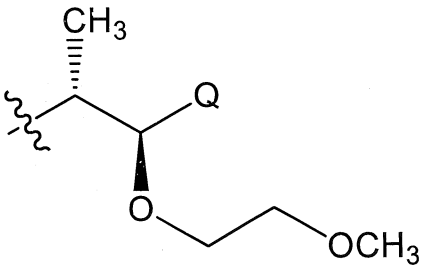
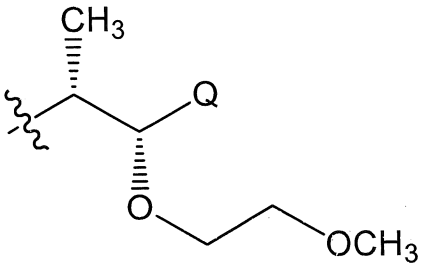
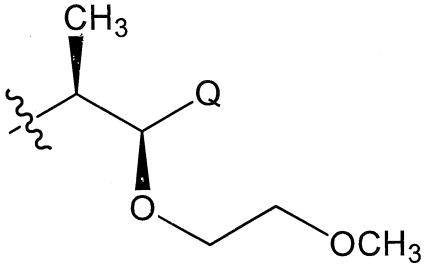
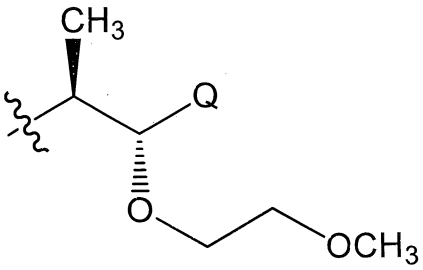
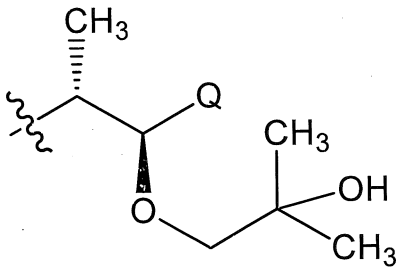
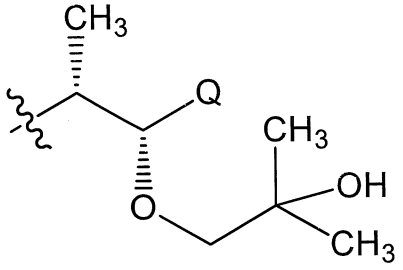
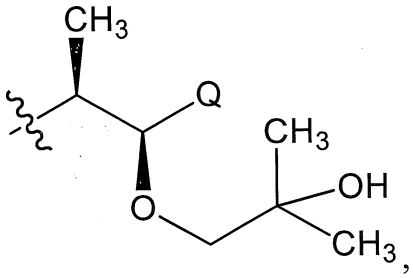
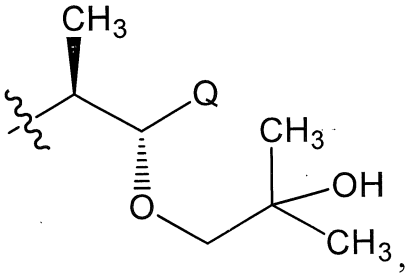
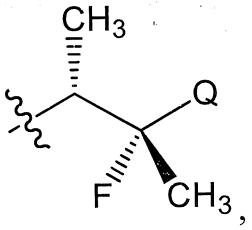
14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^3 là nhóm có công thức $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$.

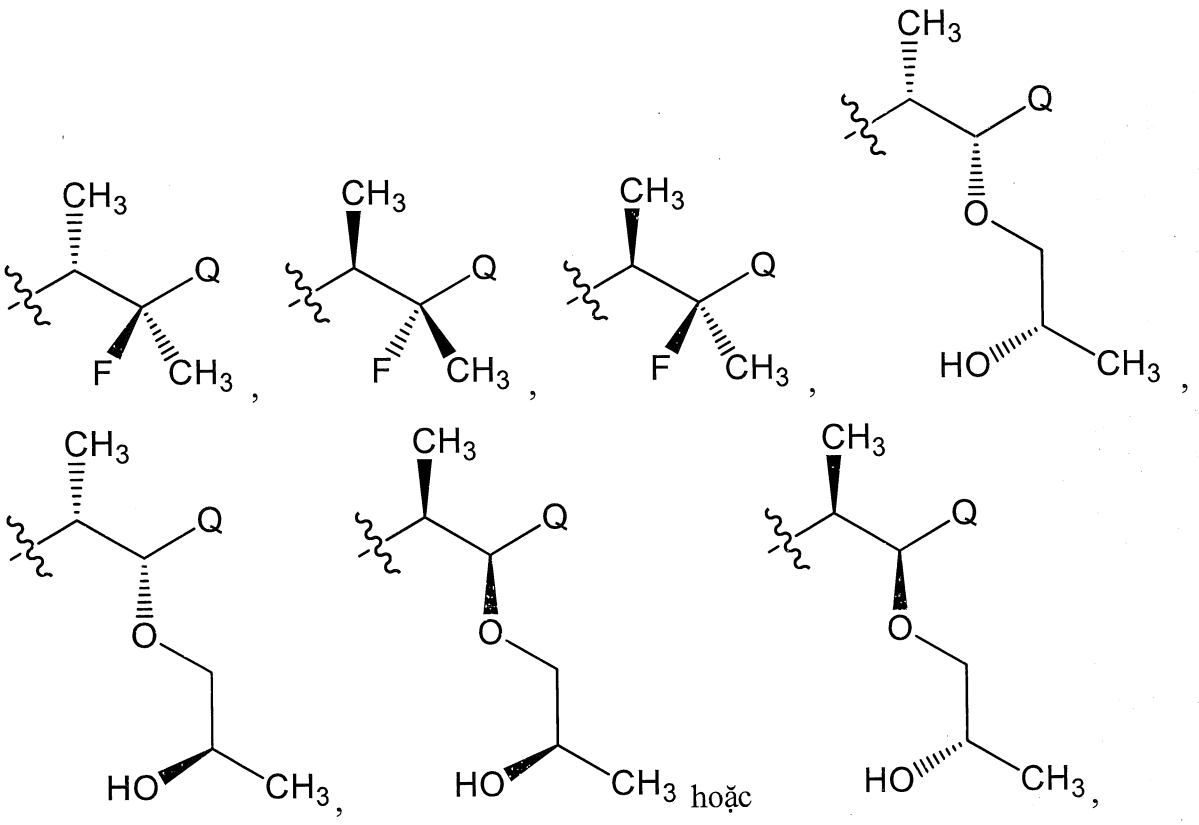
15. Hợp chất theo điểm 14 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^3 có công thức:



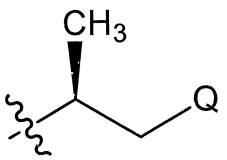
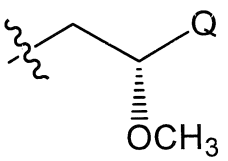
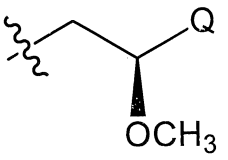
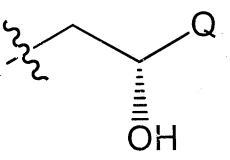
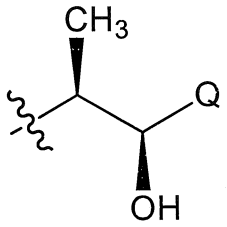
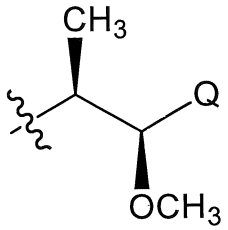
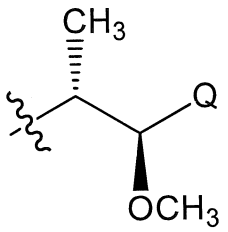
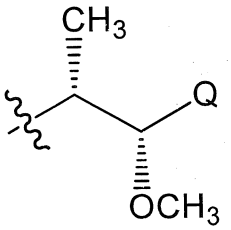
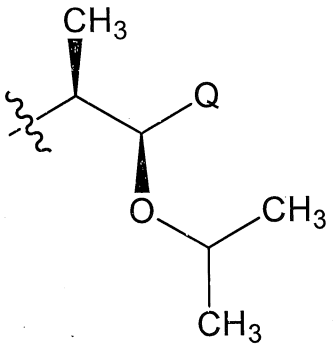
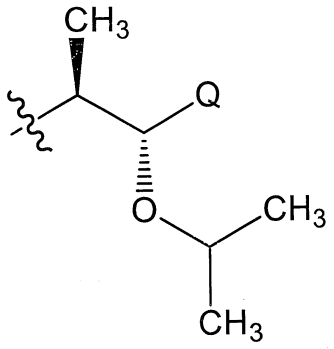
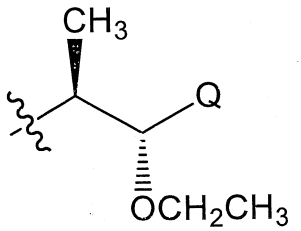
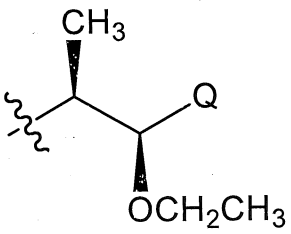
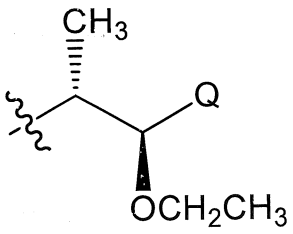
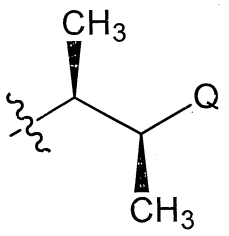
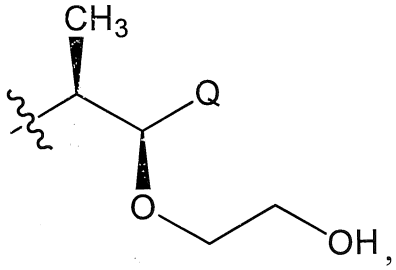



CH3
Q
O
OCH3
,

CH3
Q
O
OCH3
,

CH3
Q
O
OCH3
,

CH3
Q
O
OCH3
,

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3
,

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3
,

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3
,

CH3
Q
CH3
OH
O
CH3
,

CH3
Q
F
CH3
,



trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

16. Hợp chất theo điểm 15 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó R^3 có công thức:















hoặc


trong đó ký hiệu ~~~, khi được viết xuyên qua liên kết, thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử.

17. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó hợp chất này là:

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hydroxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hydroxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-1-(5-clo-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(6-metyl-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-hydroxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-flo-2-pyrimidinyl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1S,2R)-1-(5-clo-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metoxy-2-pyrazinyl)-2-propansulfonamit;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrazinyl)-2-butansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-dimetoxy-5-pyrimidinyl)-5-(6-metoxy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit;

(1R,2R)-1-(5-clo-2-pyrimidinyl)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-2-propansulfonamit; hoặc

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit.

18. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó hợp chất này là:

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(6-metoxy-2-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-metoxy-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit.

19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó hợp chất này là:

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-butansulfonamit.

20. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó hợp chất này là:

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-etoxy-1-(5-flo-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit.

21. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, trong đó hợp chất này là:

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoxyphenyl)-5-(5-metyl-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(1-metyletoxy)-1-(5-metyl-2-pyrimidinyl)-2-propansulfonamit.

22. Dược phẩm, chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, chất đồng phân lập thể của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên, hoặc hỗn hợp của nó, và ít nhất một tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

23. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó dược phẩm này còn chứa chất trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm chất phong bế α, chất phong bế β, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), chất phong bế thụ thể angiotensin (ARB), chất phong bế kênh canxi, chất lợi tiểu, chất ức chế dòng điều nhịp (funny current), chất hoạt hóa myosin hoặc chất ức chế endopeptidaza trung tính (NEP).