(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) **1-0033202**

(51)[8] **C07K 11/02**; A61K 38/00; C07D 273/00; A01N 43/72; A61P 33/00

(13) **B**

(21) 1-2017-05104
(22) 20/05/2016
(86) PCT/US2016/033522 20/05/2016
(87) WO 2016/187534 24/11/2016
(30) 62/163,997 20/05/2015 US
(45) 25/09/2022 414
(43) 26/03/2018 360A
(73) MERIAL, INC. (US)
3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, United States of America
(72) DE FALLOIS, Loic, Le Hir (US); PACOFSKY, Gregory (US); LONG, Alan (US); MENG, Charles (US); LEE, Hyoung, Ik (KR); OGBU, Cyprian, O. (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT DEPSIPEPTIT VÒNG CÓ TÁC DỤNG TRỪ GIUN SÁN VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I) và chế phẩm chứa hợp chất này mà có hiệu quả chống ký sinh trùng có hại cho động vật. Các hợp chất và chế phẩm này có thể được sử dụng để chống ký sinh trùng trong hoặc trên động vật có vú và chim.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất depsipeptit mới có tác dụng trừ giun sán có hoạt tính chống vật nội ký sinh và vật ngoại ký sinh được cải thiện. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho các động vật, đặc biệt là động vật có vú, cá và chim, để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các động vật, như động vật có vú và chim, thường dễ bị lây nhiễm ký sinh trùng. Các ký sinh trùng này có thể là vật ngoại ký sinh, như bọ chét và bét. Các động vật và người cũng bị nhiễm vật nội ký sinh bao gồm, ví dụ, bệnh giun sán mà phổ biến nhất là do một nhóm giun ký sinh được mô tả là giun tròn hoặc giun đũa gây ra. Các ký sinh trùng này gây thiệt hại nặng về kinh tế ở lợn, cừu, ngựa, và gia súc cũng như ảnh hưởng đến các động vật cưng (ví dụ, mèo và chó) và gia cầm. Các ký sinh trùng khác bao gồm các ký sinh trùng mà xuất hiện trong đường tiêu hóa của các động vật và người bao gồm *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* và các ký sinh trùng mà được tìm thấy trong máu hoặc các mô và cơ quan khác như giun chỉ và giai đoạn đặc biệt trong ruột của *Strongyloides*, *Toxocara* và *Trichinella*.

Một loại vật nội ký sinh mà gây hại nghiêm trọng cho động vật có vú là *Dirofilaria immitis*, còn được gọi là giun tim. Các vật nội ký sinh nhỏ như sợi chỉ khác bao gồm *Dirofilaria repens* và *Dirofilaria honkongensis*, mà cũng có thể nhiễm vào người. Vật chủ phổ biến nhất là chó và mèo nhưng các động vật có vú khác như chồn sương và gấu trúc Mỹ cũng có thể bị nhiễm. Giun tim đi qua một số giai đoạn sống trước khi chúng trưởng thành, nhiễm vào động mạch phổi của vật chủ động vật có vú. Giun này cần muỗi làm vật chủ trung gian để hoàn thành vòng đời của chúng. Khoảng thời gian giữa thời điểm nhiễm ban đầu khi chó bị muỗi đốt và thời điểm trưởng thành của giun trưởng thành sống trong tim và động mạch phổi là sáu đến bảy tháng ở chó và đã biết là "thời kỳ tiền hiện". Ấu trùng L3 di chuyển trong quá trình hút máu của muỗi đến đầu phần miệng của muỗi (môi), rời khỏi muỗi và được giữ lại trên da của

chó nơi chúng di chuyển đến sau đó thông qua vết đốt vào vật chủ. Hầu hết ấu trùng L3 rụng lông thành ấu trùng giai đoạn thứ tư (L4) trong mô dưới da của loài chó trong vòng 1-3 ngày sau khi nhiễm. Sau đó, chúng di chuyển đến cơ của ngực và bụng, và 45 đến 60 ngày sau khi nhiễm, rụng lông thành giai đoạn thứ năm (L5, giun lớn chưa trưởng thành). Giữa 75 và 120 ngày sau khi nhiễm, giun tim chưa trưởng thành này sau đó đi vào dòng máu và được vận chuyển qua tim để cư trú trong động mạch phổi. Khoảng bảy tháng sau khi nhiễm, giun *Dirofilaria immitis* trưởng thành đạt đến độ trưởng thành và sinh sản hữu tính trong động mạch phổi và tâm thất phải. Con đực trưởng thành dài khoảng 15 cm, và con cái dài khoảng 25 cm và thời gian sống bình thường của chúng dưới dạng giun trưởng thành được tính là khoảng 5 năm.

Bệnh nhiễm giun tim là bệnh nặng và đe dọa tính mạng. Bệnh nhiễm giun tim ở loài chó có thể ngăn ngừa được và việc điều trị dự phòng là việc ưu tiên trong các vùng dịch địa phương có giun tim. Việc điều trị nhiễm giun tim trưởng thành bằng thuốc diệt sâu trưởng thành (ví dụ, melarsomin dihydroclorua) là tốn tiền và có thể gây ra các tác dụng phụ bất lợi nghiêm trọng, do đó, việc ngăn ngừa bằng cách dùng thuốc hằng tháng mà làm gián đoạn sự phát triển của ấu trùng được áp dụng rộng rãi. Mục đích của phép trị liệu ngăn ngừa giun tim được đưa ra thị trường ở chó là ngăn ngừa sự phát triển của ký sinh trùng thành giun tim trưởng thành bằng cách làm gián đoạn vòng đời của *Dirofilaria immitis* sau khi nhiễm.

Các lacton vòng lớn (macrocyclic lacton - ML, ví dụ, ivermectin, eprinomectin, milbemycin oxim, moxidectin, và selamectin) là các chất phòng bệnh được dùng phổ biến nhất và được dùng ở các khoảng thời gian hằng tháng hoặc sáu tháng. Các dược chất này có hiệu quả chống ấu trùng giai đoạn thứ ba (L3) *Dirofilaria immitis* có tính lây nhiễm được mang bởi muỗi cũng như ấu trùng giai đoạn thứ tư trưởng thành (L4). Khi được dùng hằng tháng, các ML tiêu diệt ấu trùng L3 và L4 bị mắc phải trong vòng 30 ngày trước đó, và do đó, ngăn ngừa bệnh do giun trưởng thành gây ra. Các ML cũng có thể được sử dụng hằng tháng cho chó bị nhiễm để hạn chế sự sinh sản ở giun trưởng thành và loại bỏ ấu trùng thời kỳ phôi thai, nhờ đó làm giảm sự truyền bệnh và dần dần gây ra sự tiêu hao giun trưởng thành (*Vet. Parasitol.* **2005** Oct 24 133(2-3) 197-206).

Trong những năm gần đây, đã có báo cáo về việc tăng số lượng trường hợp không có hiệu lực (lack of efficacy - LOE), trong đó chó phát triển bệnh nhiễm giun tim trưởng thành mặc dù nhận hằng tháng liều phòng bệnh của dược chất lacton vòng

lớn. Ví dụ, Atkins *et al.*, (*Vet. Parasitol.* 206 (**2014**) 106–113) gần đây đã báo cáo rằng việc tăng số lượng các trường hợp chó mà được thử nghiệm kháng nguyên giun tim dương tính đồng thời nhận thuốc ngăn ngừa giun tim gợi ý rằng một số quần thể *Dirofilaria immitis* đã phát triển tính kháng chọn lọc với việc phòng ngừa giun tim (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.). Do đó, vẫn cần phát triển các chất mới có tác dụng trừ giun sán có hoạt tính chống *Dirofilaria immitis* và các vật nội ký sinh khác được cải thiện.

Các dược chất diệt ký sinh trùng khác nhau tồn tại trong lĩnh vực này để điều trị bệnh nhiễm vật nội ký sinh ở động vật. Ngoài các lacton vòng lớn, các depsipeptit vòng có hoạt tính chống ký sinh trùng là đã biết. PF1022A, xyclooctadepsipeptit có 24 cạnh phân lập được từ nấm *Mycelia sterilia* bởi Sasaki *và các đồng tác giả* (xem *J. Antibiotics* 45: 692-697 (**1992**)), đã được tìm ra là có hoạt tính trừ giun sán rộng chống nhiều vật nội ký sinh *in vivo* với độc tính thấp. Các hợp chất này được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ các số 5,514,773; 5,747,448; 5,646,244; 5,874,530; trong số các tài liệu khác, mà được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Emodepsit là chất tương tự bán tổng hợp của PF1022A chứa nhóm morpholin ở vị trí para của vòng aryl trong các nhóm phenyl lactat. Emodepsit là hợp chất trừ giun sán có hiệu lực được sử dụng kết hợp với praziquantel trong sản phẩm Profender® để điều trị giun ký sinh ở mèo và chó. Tuy nhiên, hoạt tính chống ký sinh trùng của PF1022A và emodepsit là không đủ để điều trị bệnh nhiễm các ký sinh trùng nhất định, đặc biệt là để phòng trừ *Dirofilaria immitis* ở động vật có vú để ngăn ngừa sự tạo ra bệnh giun tim. Do đó, trong lĩnh vực này cần phải có các chất chống ký sinh trùng có hiệu quả hơn để điều trị và bảo vệ các động vật, ví dụ, động vật có vú, cá và chim chống lại ký sinh trùng, đặc biệt là ký sinh trùng bên trong bao gồm giun tròn và giun chỉ như giun tim.

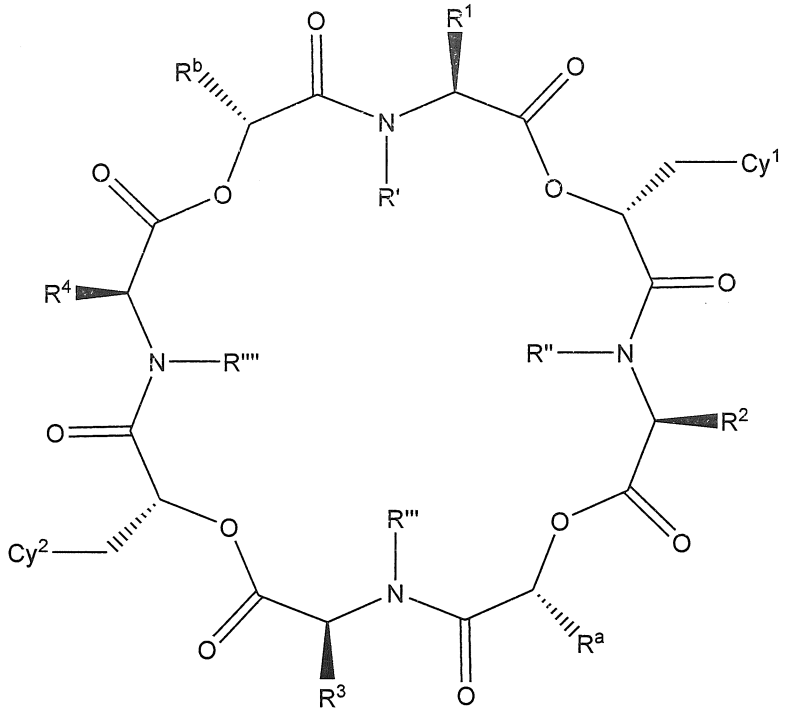
Tuyệt đối lưu ý rằng việc trích dẫn hoặc đề cập đến tài liệu bất kỳ trong bản mô tả này không phải là sự thừa nhận rằng tài liệu đó có thể được dùng làm tình trạng kỹ thuật của sáng chế này. Các đơn bất kỳ nêu trên, và tất cả các tài liệu được trích dẫn trong đó hoặc trong quá trình thẩm định chúng ("các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này") và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc đề cập trong các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả này, và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc đề cập trong đó ("các tài liệu được trích dẫn trong đó"), và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc đề

cập trong các tài liệu được trích dẫn trong đó, cùng với hướng dẫn bất kỳ của nhà sản xuất, mô tả, đặc điểm kỹ thuật sản phẩm, và tờ rơi sản phẩm đối với các sản phẩm bất kỳ nêu trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu bất kỳ được kết hợp trong đó bằng cách viện dẫn, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, và có thể được dùng để thực hiện sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất depsipeptit vòng mới và sáng tạo có hoạt tính trừ giun sán nội trội và cả hoạt tính chống vật ngoại ký sinh nội trội. Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa các hợp chất depsipeptit mới và phương pháp và việc sử dụng chúng để điều trị và ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng và bệnh lây nhiễm có thể của các động vật bằng cách sử dụng các hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I) được thể hiện dưới đây:



(I)

hoặc muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, trong đó nghĩa của các biến R^1, R^2, R^3, R^4, Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R', R'', R''' và R'''' là như được mô tả dưới đây. Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dùng trong thú y chứa các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm các hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân lập thể cụ thể và các dạng hỗ biến của hợp chất này. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng muối của hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa các hợp chất này có hiệu quả cao để điều trị và phòng ngừa các ký sinh trùng bên trong ở động vật có vú, cá và chim, và đặc biệt là, mèo, chó, ngựa, gà, lợn, cừu và gia súc nhằm mục đích loại bỏ tất cả các vật nội ký sinh thường gặp bởi động vật có vú, cá và chim khỏi các vật chủ này.

Theo một phương án, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả cao chống các vật nội ký sinh, như giun chỉ (ví dụ, giun tim), giun móc, giun tóc và giun đũa của đường tiêu hóa của các động vật và người. Theo các phương án nhất định, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả chống thể phân lập *Dirofilaria immitis* (giun tim) mà ít nhạy với việc điều trị bằng các lacton vòng lớn. Theo một phương án khác, các depsipeptit mới và sáng tạo theo sáng chế có hiệu quả để điều trị và ngăn ngừa bệnh nhiễm giun tròn mà ít nhạy với việc điều trị bằng các hoạt chất lacton vòng lớn có bán trên thị trường hoặc đã biết ở động vật.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hỗn hợp của depsipeptit mới theo sáng chế kết hợp với ít nhất hoạt chất thứ hai, mà mở rộng phạm vi bảo vệ thu được cho các động vật chống vật nội ký sinh và có thể cả vật ngoại ký sinh.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị và ngăn ngừa bệnh nhiễm hoặc lây nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm việc dùng ít nhất một trong số các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế cho động vật này. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất này để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm hoặc lây nhiễm ký sinh trùng ở động vật và việc sử dụng các hợp chất này trong việc bào chế thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật.

Mục đích của sáng chế là không bao gồm trong phạm vi của sáng chế này sản phẩm bất kỳ đã biết trước đây, quy trình bào chế sản phẩm đó, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đó, vì vậy Người nộp đơn bảo lưu quyền đối với sáng chế này và nhờ đó đưa ra đối tượng không được bảo hộ của sản phẩm, quy trình, hoặc phương pháp bất kỳ đã biết trước đây.

Lưu ý rằng trong bản mô tả này và đặc biệt là trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc các đoạn, các thuật ngữ như "có chứa", "được chứa", "chứa" và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ; ví dụ, chúng có thể có nghĩa "gồm có", "được bao gồm", "bao gồm", và các nghĩa tương tự; và các thuật ngữ như "về cơ bản được cấu thành từ" và "về cơ bản bao gồm" có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ; ví dụ, chúng cho phép các phần tử không được đề cập một cách

cụ thể, nhưng loại trừ các phần tử được tìm thấy trong giải pháp kỹ thuật đã biết hoặc ảnh hưởng đến tính cơ bản hoặc mới của sáng chế.

Các phương án này và các phương án khác được bộc lộ hoặc là hiển nhiên từ, và được bao gồm, trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất depsipeptit vòng mới và sáng tạo có công thức (I) có hoạt tính diệt ký sinh trùng chống vật nội ký sinh và chống cả vật ngoại ký sinh theo các phương án nhất định, hoặc các muối được chấp nhận dùng trong thú y của chúng, và chế phẩm chứa các hợp chất hoặc các muối này để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm và/hoặc bệnh lây nhiễm ký sinh trùng ở động vật. Sáng chế còn mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lây nhiễm và/hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật, bao gồm việc cho động vật này dùng hợp chất depsipeptit theo sáng chế, hoặc muối của nó, với lượng có hiệu quả.

Depsipeptit vòng mới và sáng tạo có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này và các muối được chấp nhận dùng trong thú y của chúng là đặc biệt có hiệu quả để phòng trừ vật nội ký sinh. Các vật nội ký sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giun tròn (như giun đũa, giun móc, và giun tóc) và giun chỉ như *Dirofilaria immitis* (giun tim). Theo các phương án nhất định, các depsipeptit vòng mới theo sáng chế đã được tìm thấy là có hiệu lực chống vật nội ký sinh cao hơn một cách đáng kể so với các depsipeptit vòng đã biết kể cả PF1022A và emodepsit. Hơn thế nữa, đã phát hiện ra rằng các depsipeptit vòng mới theo sáng chế kháng nhiều hơn một cách đáng kể với sự thay đổi chuyển hóa trong cơ thể của các động vật, vì vậy chúng duy trì ở nồng độ cao hơn trong cơ thể của động vật chủ và mức độ hoạt tính cao hơn chống các ký sinh trùng bên trong trong khoảng thời gian dài hơn.

Theo một phương án, các depsipeptit vòng theo sáng chế đã được tìm thấy là có hiệu quả cao chống giun chỉ như *Dirofilaria immitis* (các giai đoạn ấu trùng thời kỳ phôi thai và ấu trùng), bao gồm các thể phân lập của ký sinh trùng mà kháng với các lacton vòng lớn. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống vật nội ký sinh mà không được phòng trừ một cách có hiệu quả bởi các depsipeptit vòng đã biết như PF1022A và emodepsit.

Theo một phương án khác, các depsipeptit vòng theo sáng chế đã được tìm thấy là có hoạt tính chống vật ngoại ký sinh như bọ chét và bét. Do đó, theo các phương án

nhất định, các depsipeptit vòng này có thể có hoạt tính diệt vật nội và ngoại ký sinh chống cả các ký sinh trùng bên trong và bên ngoài.

Sáng chế bao gồm ít nhất các dấu hiệu sau:

(a) Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất depsipeptit vòng mới có công thức (I), hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, mà có hoạt tính chống vật nội ký sinh và trong một số trường hợp, có hoạt tính chống cả vật ngoại ký sinh;

(b) chế phẩm dùng trong thú y chứa các hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, với lượng có hiệu quả diệt ký sinh trùng, kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng hoặc dùng trong thú y;

(c) chế phẩm dùng trong thú y chứa các hợp chất depsipeptit vòng theo sáng chế, hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, với lượng có hiệu quả diệt ký sinh trùng, kết hợp với hơn một hoạt chất khác và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng hoặc dùng trong thú y;

(d) phương pháp điều trị bệnh lây nhiễm/bệnh nhiễm ký sinh trùng trong hoặc trên động vật được mô tả bao gồm việc cho động vật cần điều trị dùng hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, tùy ý với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, với lượng có hiệu quả diệt ký sinh trùng;

(e) phương pháp ngăn ngừa bệnh lây nhiễm/bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật, mà bao gồm việc cho động vật cần điều trị dùng hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, tùy ý với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung, với lượng có hiệu quả diệt ký sinh trùng;

(f) sử dụng các hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng và có thể cả bệnh lây nhiễm ký sinh trùng ở động vật;

(g) sử dụng các hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc các muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng, trong việc sản xuất của thuốc thú y để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật; và

(h) quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I).

Các định nghĩa

Các thuật ngữ dùng trong bản mô tả này sẽ có nghĩa thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có quy định khác. Các gốc hữu cơ được nêu trong các định nghĩa của các biến của depsipeptit vòng công thức (I) là giống thuật ngữ *halogen – tức là* thuật ngữ chung cho danh sách riêng của các thành viên riêng trong nhóm – flo, clo, bromo và iodo đối với *halogen*. Tiền tố C_n-C_m trong mỗi trường hợp chỉ số lượng nguyên tử cacbon có thể trong nhóm.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh, bậc một, bậc hai hoặc bậc ba, bao gồm các hydrocacbon có 1 đến 12 nguyên tử. Theo một số phương án, các nhóm alkyl sẽ bao gồm các nhóm C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_4 hoặc C_1-C_3 alkyl. Các ví dụ về C_1-C_{10} alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, heptyl, octyl, 2-etylhexyl, nonyl và dexyl và các chất đồng phân của chúng. C_1-C_4-alkyl có nghĩa là, ví dụ, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl hoặc 1,1-dimetyletyl.

Các nhóm alkyl vòng, có thể được gọi là "xycloalkyl" và bao gồm các nhóm có 3 đến 10 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Các ví dụ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế về các nhóm xycloalkyl bao gồm adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và các nhóm tương tự.

Các nhóm vòng cacbon là các nhóm vòng được bao gồm duy nhất là các nguyên tử cacbon. Các nhóm vòng cacbon bao gồm cả các vòng thơm như phenyl và các vòng không thơm như xyclohexyl và bao gồm các nhóm có 3 đến 14 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ.

Các nhóm alkyl và xycloalkyl và vòng cacbon được mô tả trong bản mô tả này có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều gốc được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, haloalkyl, hydroxyl, cacboxyl, axyl, axyloxy, amino, alkyl- hoặc dialkylamino, amido, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, xyano, azido, thiol, imino,

axit sulfonic, sulfat, sulfonyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfamoyl, este, phosphonyl, phosphinyl, phosphoryl, phosphin, thioeste, thioete, axit halogenua, anhydrit, oxim, hydrazin, carbamat, axit phosphonic, phosphat, phosphonat, hoặc nhóm chức có thể khác bất kỳ mà không ức chế hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế, dù không được bảo vệ, hoặc được bảo vệ nếu cần, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, như được nêu trong Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ cả các mạch cacbon thẳng và nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một số phương án, các nhóm alkenyl có thể bao gồm các nhóm C_2 -C_{12} alkenyl. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm các nhóm C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 hoặc C_2-C_4 alkenyl. Theo một phương án về alkenyl, số lượng liên kết đôi là 1-3; theo một phương án khác về alkenyl, số lượng liên kết đôi là một. Các khoảng khác của các liên kết đôi cacbon-cacbon và số lượng nguyên tử cacbon cũng được tính đến tùy thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử. Các nhóm "C_2-C_{10}-alkenyl" có thể bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi trên mạch. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl; 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,2-dimetyl-1-propenyl, 1,2-dimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-3-butenyl, 1,2-dimetyl-1-butenyl, 1,2-dimetyl-2-butenyl, 1,2-dimetyl-3-butenyl, 1,3-dimetyl-1-butenyl, 1,3-dimetyl-2-butenyl, 1,3-dimetyl-3-butenyl, 2,2-dimetyl-3-butenyl, 2,3-dimetyl-1-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-3-butenyl, 3,3-dimetyl-1-butenyl, 3,3-dimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-

2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl.

"Xycloalkenyl" được dùng để chỉ các nhóm alkenyl vòng có hóa trị một có 4 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có 5 đến 8 nguyên tử cacbon, có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng ngưng tụ này có thể là hoặc không phải là xycloalkenyl miễn là điểm gắn là với nguyên tử trên vòng xycloalkenyl. Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, ví dụ, xyclopenten-4-yl, xycloocten-5-yl và các nhóm tương tự. Các nhóm alkenyl và xycloalkenyl có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được mô tả đối với alkyl trên đây.

"Alkynyl" được dùng để chỉ cả các mạch cacbon thẳng và nhánh mà có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án về alkynyl, số lượng liên kết ba là 1-3; theo một phương án khác về alkynyl, số lượng liên kết ba là một. Theo một số phương án, các nhóm alkynyl bao gồm từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, các nhóm alkynyl có thể bao gồm các nhóm C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 hoặc C_2-C_4 alkynyl. Các khoảng khác của các liên kết ba cacbon-cacbon và số lượng nguyên tử cacbon cũng được tính đến tùy thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử. Ví dụ, thuật ngữ "C_2-C_{10}-alkynyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc nhánh có 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, n-but-1-yn-1-yl, n-but-1-yn-3-yl, n-but-1-yn-4-yl, n-but-2-yn-1-yl, n-pent-1-yn-1-yl, n-pent-1-yn-3-yl, n-pent-1-yn-4-yl, n-pent-1-yn-5-yl, n-pent-2-yn-1-yl, n-pent-2-yn-4-yl, n-pent-2-yn-5-yl, 3-metylbut-1-yn-3-yl, 3-metylbut-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-1-yl, n-hex-1-yn-3-yl, n-hex-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-5-yl, n-hex-1-yn-6-yl, n-hex-2-yn-1-yl, n-hex-2-yn-4-yl, n-hex-2-yn-5-yl, n-hex-2-yn-6-yl, n-hex-3-yn-1-yl, n-hex-3-yn-2-yl, 3-metylpent-1-yn-1-yl, 3-metylpent-1-yn-3-yl, 3-metylpent-1-yn-4-yl, 3-metylpent-1-yn-5-yl, 4-metylpent-1-yn-1-yl, 4-metylpent-2-yn-4-yl hoặc 4-metylpent-2-yn-5-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, mà được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ, C_1-C_4-haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, bromometyl, diclometyl, triclometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, cloflometyl, dicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-bromoetyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-

trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-difloetyl, 2,2-diclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentafloetyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "floalkyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử flo, ví dụ, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,1,2,2-tetrafloetyl hoặc pentafloetyl.

Thuật ngữ "haloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkenyl, như được xác định trong bản mô tả này, mà được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "haloalkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkynyl, như được xác định trong bản mô tả này, mà được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Alkoxy" được dùng để chỉ alkyl-*O*-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ "alkenyloxy," "alkynyloxy," "haloalkoxy," "haloalkenyloxy," "haloalkynyloxy," "xycloalkoxy," "xycloalkenyloxy," "haloxycloalkoxy," và "haloxycloalkenyloxy" lần lượt chỉ các nhóm alkenyl-*O*-, alkynyl-*O*-, haloalkyl-*O*-, haloalkenyl-*O*-, haloalkynyl-*O*-, xycloalkyl-*O*-, xycloalkenyl-*O*-, haloxycloalkyl-*O*-, và haloxycloalkenyl-*O*-, trong đó alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloxycloalkyl, và haloxycloalkenyl là như được xác định trên đây. Các ví dụ về C_1-C_6-alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, OCH_2-C_2H_5, $OCH(CH_3)_2$, n-butoxy, $OCH(CH_3)$-C_2H_5, OCH_2–$CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, n-pentoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 3-metylbutoxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1,2-dimetylpropoxy, 2,2-dimetyl-propoxy, 1-etylpropoxy, n-hexoxy, 1-metylpentoxy, 2-metylpentoxy, 3-metylpentoxy, 4-metylpentoxy, 1,1-dimetylbutoxy, 1,2-dimetylbutoxy, 1,3-dimetylbutoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimetylbutoxy, 1-etylbutoxy, 2-etylbutoxy, 1,1,2-trimetylpropoxy, 1,2,2-trimetylpropoxy, 1-etyl-1-metylpropoxy, 1-etyl-2-metylpropoxy và các nhóm tương tự.

"Aryl" được dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm có hóa trị một có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, biphenyl, và naphtyl. Theo một số phương án, aryl bao gồm tetrahydronaphtyl, phenylxyclopropyl và indanyl. Các nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều gốc được chọn từ halogen, xyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloxycloalkyl, haloxycloalkenyl, alkoxy,

alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy, haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, xycloalkoxy, xycloalkenyloxy, haloxycloalkoxy, haloxycloalkenyloxy, alkylthio, haloalkylthio, xycloalkylthio, haloxycloalkylthio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynyl-sulfinyl, haloalkylsulfinyl, haloalkenylsulfinyl, haloalkynylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, haloalkyl-sulfonyl, haloalkenylsulfonyl, haloalkynylsulfonyl, $-SF_5$, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, di(alkyl)amino, di(alkenyl)-amino, di(alkynyl)amino, hoặc trialkylsilyl.

Thuật ngữ "aralkyl" được dùng để chỉ nhóm aryl mà được liên kết với hợp chất gốc thông qua cầu nối alkylen gốc hóa trị hai, $(-CH_2-)_n$, trong đó n bằng 1-12 và trong đó "aryl" là như được xác định trên đây.

"Heteroaryl" được dùng để chỉ nhóm thơm có hóa trị một có từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, nitơ, và lưu huỳnh trên vòng, tốt hơn là, 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tuỳ ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl này có thể có một vòng (ví dụ, pyridyl hoặc furyl) hoặc nhiều vòng ngưng tụ miễn là điểm gắn là thông qua nguyên tử trên vòng heteroaryl. Các ví dụ về các heteroaryl bao gồm pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyrolyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinnyl, furanyl, thiophenyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl benzofuranyl, benzothiophenyl, imidazopyridyl, imidazopyrimidyl, hoặc pyrolopyrimidyl. Các vòng heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều gốc như được mô tả đối với aryl trên đây.

"Heteroxyclyl," "dị vòng" hoặc "heterocyclo" chỉ các nhóm vòng no hoàn toàn hoặc không no, ví dụ, hệ vòng có một vòng có 3 đến 7 cạnh, hệ vòng có hai vòng có 7 đến 11 cạnh, hoặc hệ vòng có ba vòng có 10 đến 15 cạnh, mà có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trên vòng, tốt hơn là 1 đến 4 hoặc 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được tạo thành bazơ bậc bốn. Nhóm dị vòng này có thể được gắn ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ trên vòng hoặc hệ vòng và có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều gốc như được mô tả đối với các nhóm aryl trên đây.

Các nhóm dị vòng có một vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aziridinyl, azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxetanyl,

pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, 1,3-dioxolan và tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, và các nhóm tương tự.

Các nhóm dị vòng có hai vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, tetra-hydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrolopyridyl, furopyridinyl (như furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] hoặc furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (như 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylthio" được dùng để chỉ alkyl-*S*-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Theo một số phương án, thành phần alkyl của nhóm alkylthio sẽ bao gồm các nhóm C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 C_1-C_4 hoặc C_1-C_3 alkyl. Ví dụ, C_1-C_4-alkylthio bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylthio, etylthio, propylthio, 1-metyletylthio, butylthio, 1-metylpropylthio, 2-metylpropylthio hoặc 1,1-dimetyletylthio.

Tương tự, các thuật ngữ "haloalkylthio," "xycloalkylthio," "haloxycloalkylthio" lần lượt chỉ các nhóm –S-haloalkyl, -*S*-xycloalkyl, và –S-haloxycloalkyl, trong đó các thuật ngữ "haloalkyl," "xycloalkyl," và "haloxycloalkyl" là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "alkylsulfinyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-S(=O)-, trong đó "alkyl" là như được xác định trên đây. Theo một số phương án, thành phần alkyl trong nhóm alkylsulfinyl sẽ bao gồm các nhóm C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_4 hoặc C_1-C_3 alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -SO–CH_3, -SO–C_2H_5, n-propylsulfinyl, 1-metyletylsulfinyl, n-butylsulfinyl, 1-metylpropylsulfinyl, 2-metylpropylsulfinyl, 1,1-dimetyletylsulfinyl, n-pentylsulfinyl, 1-metylbutylsulfinyl, 2-metylbutylsulfinyl, 3-metylbutylsulfinyl, 1,1-dimetylpropylsulfinyl, 1,2-dimetylpropylsulfinyl, 2,2-dimetylpropylsulfinyl, 1-etylpropylsulfinyl, n-

hexylsulfinyl, 1-metylpentylsulfinyl, 2-metylpentylsulfinyl, 3-metylpentylsulfinyl, 4-metylpentylsulfinyl, 1,1-dimetylbutylsulfinyl, 1,2-dimetylbutylsulfinyl, 1,3-dimetylbutylsulfinyl, 2,2-dimetylbutylsulfinyl, 2,3-dimetylbutylsulfinyl, 3,3-dimetylbutylsulfinyl, 1-etylbutylsulfinyl, 2-etylbutylsulfinyl, 1,1,2-trimetylpropylsulfinyl, 1,2,2-trimetylpropylsulfinyl, 1-etyl-1-metylpropylsulfinyl hoặc 1-etyl-2-metylpropylsulfinyl.

Tương tự, các thuật ngữ "alkenylsulfinyl," "alkynylsulfinyl," "haloalkylsulfinyl," "haloalkenylsulfinyl," và "haloalkynylsulfinyl" chỉ các nhóm alkenyl-S(=O)-, alkynyl-S(=O)-, và haloalkyl-S(=O)-, haloalkenyl-S(=O)-, và haloalkynyl-S(=O)-, trong đó các thuật ngữ "alkenyl," "alkynyl," "haloalkyl," "haloalkenyl," và "haloalkynyl" là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl-$S(=O)_2$-, trong đó thuật ngữ "alkyl" là như được xác định trên đây. Theo một số phương án, thành phần alkyl trong nhóm alkylsulfonyl sẽ bao gồm các nhóm C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 hoặc C_1-C_4 alkyl. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -SO_2–CH_3, -SO_2–C_2H_5, *n*-propylsulfonyl, -SO_2–$CH(CH_3)_2$, *n*-butylsulfonyl, 1-metylpropylsulfonyl, 2-metylpropylsulfonyl, -SO_2–$C(CH_3)_3$, *n*-pentylsulfonyl, 1-metylbutylsulfonyl, 2-metylbutylsulfonyl, 3-metylbutylsulfonyl, 1,1-dimetylpropylsulfonyl, 1,2-dimetylpropylsulfonyl, 2,2-dimetylpropylsulfonyl, 1-etylpropylsulfonyl, n-hexylsulfonyl, 1-metylpentylsulfonyl, 2-metylpentylsulfonyl, 3-metylpentylsulfonyl, 4-metylpentylsulfonyl, 1,1-dimetylbutylsulfonyl, 1,2-dimetylbutylsulfonyl, 1,3-dimetylbutylsulfonyl, 2,2-dimetylbutylsulfonyl, 2,3-dimetylbutylsulfonyl, 3,3-dimetylbutylsulfonyl, 1-etylbutylsulfonyl, 2-etylbutylsulfonyl, 1,1,2-trimetylpropylsulfonyl, 1,2,2-trimetylpropylsulfonyl, 1-etyl-1-metylpropylsulfonyl hoặc 1-etyl-2-metylpropylsulfonyl và các nhóm tương tự.

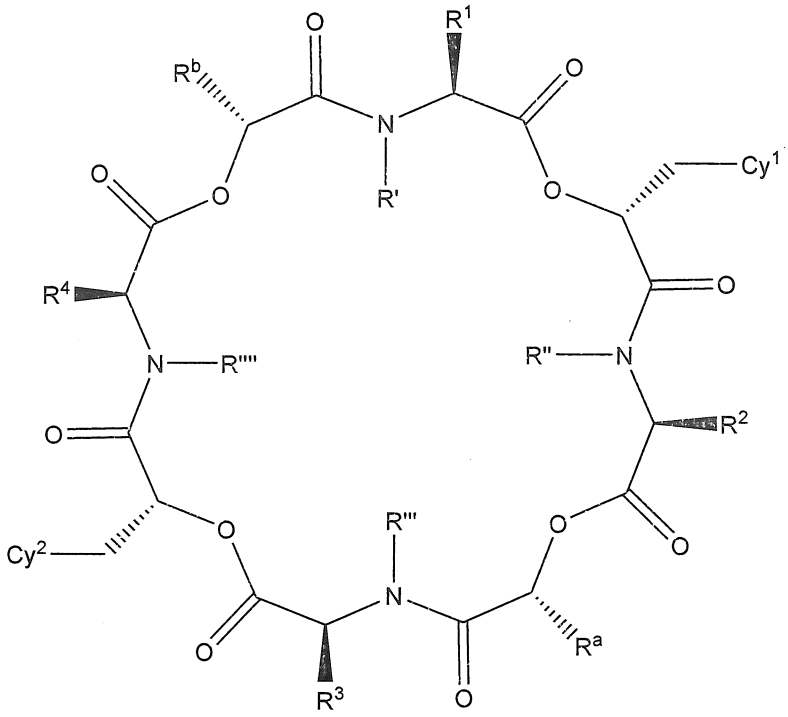
Các thuật ngữ "alkenylfulfonyl," "alkynylsulfonyl," "haloalkylsulfonyl," "haloalkenylsulfonyl," và "haloalkynylsulfonyl" chỉ các nhóm alkenyl-$S(=O)_2$-, alkynyl-$S(=O)_2$-, và haloalkyl-$S(=O)_2$-, haloalkenyl-$S(=O)_2$-, và haloalkynyl-$S(=O)_2$-, trong đó các thuật ngữ "alkenyl," "alkynyl," "haloalkyl," "haloalkenyl," và "haloalkynyl" là như được xác định trên đây.

Các thuật ngữ "alkylamino," "dialkylamino," "alkenylamino," "alkynylamino," "di(alkenyl)amino," và "di(alkynyl)amino" chỉ các nhóm -NH(alkyl), -$N(alkyl)_2$, -NH(alkenyl), -NH(alkynyl), -$N(alkenyl)_2$ và -$N(alkynyl)_2$, trong đó các thuật ngữ

"alkyl," "alkenyl," và "alkynyl" là như được xác định trên đây. Theo một số phương án, thành phần alkyl trong các nhóm alkylamino hoặc dialkylamino sẽ bao gồm các nhóm C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 hoặc C_1-C_4 alkyl.

Các hợp chất theo sáng chế:

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất depsipeptit vòng có 24 cạnh mà có hoạt tính tiềm năng chống vật nội ký sinh như giun tròn và giun chỉ (các giai đoạn ấu trùng thời kỳ phôi thai và ấu trùng) và trong một số trường hợp còn chống vật ngoại ký sinh như bọ chét và bét. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của chúng:



(I)

trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là aryl, vòng cacbon, heteroaryl hoặc dị vòng tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều

phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon;

R′, R″, R‴ và R⁗ độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^a và R^b độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl; và

(a) R^1 là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^2, R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(b) R^2 là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1, R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(c) R^3 là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1, R^2 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(d) R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1, R^2 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(e) R^1 và R^2 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl,

alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(f) R^1 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^2 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(g) R^1 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^2 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(h) R^2 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(i) R^2 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(j) R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1 và R^2 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(k) R^1, R^2 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^4 là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(l) R^2, R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^1 là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(m) R^1, R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino; và

R^2 là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(n) R^1, R^2 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino và alkylamino, dialkylamino; và

R^3 là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(o) R^1, R^2, R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino.

Các nhóm Cy^1 và Cy^2

Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl,

alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là các nhóm aryl hoặc heteroaryl hai vòng có 6-12 cạnh tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là các nhóm dị vòng có hai vòng tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, biphenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, phenylxyclopropyl, biphenylen, floren, antraxen, axenaphten, phenantren hoặc indanyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyrolyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiophenyl, imidazopyridyl, imidazopyrimidyl hoặc pyrrolopyrimidyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyrolidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperiđinyl, 2-oxopyrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, 1,3-dioxolan và tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl hoặc triazinyl tùy ý được thế một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là indolyl, isoindolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benz[d]isoxazolyl, benzotriazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, chromonyl, coumarinyl, cinnolinyl, indazolyl, pyrolopyridyl, phtalazinyl, 1,2,3-benzotriazinyl, 1,2,4-benzotriazinyl, furopyridinyl (như furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] hoặc furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (như 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl hoặc tetrahydroisoquinolinyl tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi heteroxyclyl. Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là nhóm heteroaryl có 6 cạnh được thế bởi heteroxyclyl. Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroxyclyl được thế bởi nhóm heteroxyclyl. Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi heteroxyclyl.

Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, pyrolidino hoặc piperidino.

Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, $-SF_5$, amino, alkylamino hoặc dialkylamino.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4haloalkenyl, C_2-C_4alkynyl, C_2-C_4haloalkynyl, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, C_1-C_3alkylamino hoặc C_1-C_3dialkylamino.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CHFCF_3$ hoặc $-CF_2CF_3$.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi flo, clo, bromo hoặc iodo.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi hydroxy, metoxy, triflometoxy, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)CH_2CF_3$, $-S(O)CHFCF_3$, $-S(O)CF_2CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CF_3$, $-S(O)_2CHFCF_3$, $-S(O)_2CF_2CF_3$ hoặc SF_5.

Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế bởi halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino hoặc dialkylamino.

Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế bởi alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl hoặc haloalkynyl.

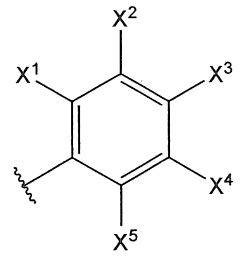
Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế bởi C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_2-C_4alkenyl, C_2-C_4haloalkenyl, C_2-C_4alkynyl, C_2-C_4haloalkynyl, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, C_1-C_3alkylamino hoặc C_1-C_3dialkylamino.

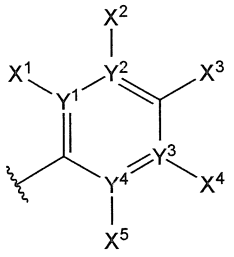
Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CHFCF_3$ hoặc $-CF_2CF_3$.

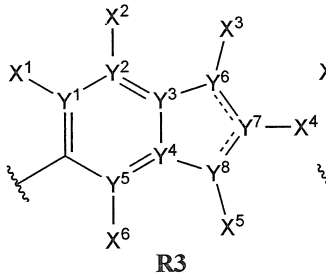
Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế bởi flo, clo, bromo hoặc iodo.

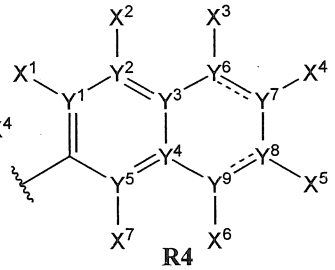
Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế bởi hydroxy, metoxy, triflometoxy, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCF_3$ hoặc $-SCF_2CF_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)CH_2CF_3$, $-S(O)CHFCF_3$, $-S(O)CF_2CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CF_3$, $-S(O)_2CHFCF_3$, $-S(O)_2CF_2CF_3$ hoặc SF_5.

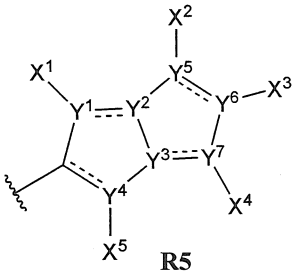
Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là một trong số các nhóm từ R1 đến R8 được biểu thị dưới đây:

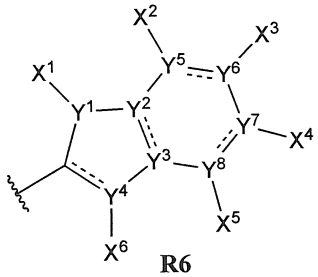

R1

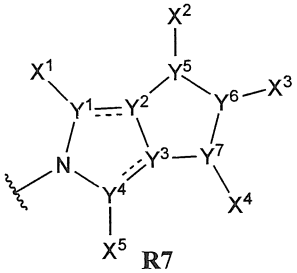

R2

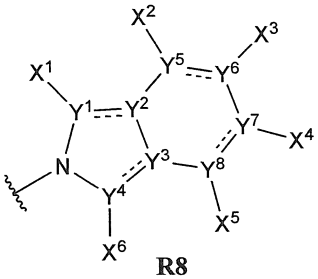

R3


R4


R5


R6


R7


R8

trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và -NO_2 , trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R1 đến R8 trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, thioamido, amino, alkylamino hoặc dialkylamino.

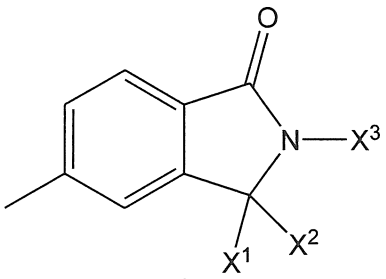
Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R1 đến R8 trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R1 đến R8 trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, CF_3, -CH_2CF_3, -$CHFCF_3$ hoặc CF_2CF_3.

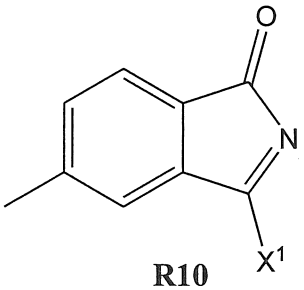
Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R1 đến R8 trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, flo, clo, bromo hoặc iodo.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R1 đến R8, trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, hydroxy, metoxy, triflometoxy, -OCH_2CF_3, -$OCHFCF_3$, -OCF_2CF_3, metylthio, triflometylthio, -SCH_2CF_3, -$SCHFCF_3$, -SCF_2CF_3 hoặc SF_5.

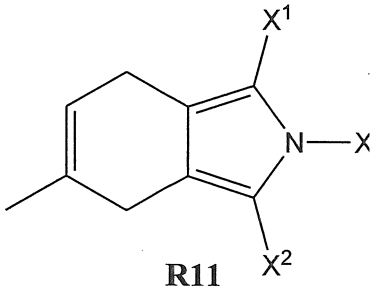
Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R9 đến R11 được biểu thị dưới đây:



R9



R10



R11

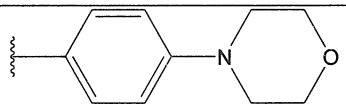
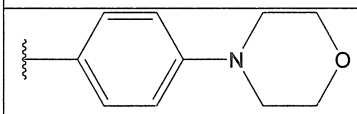
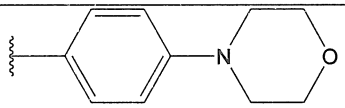
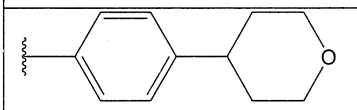
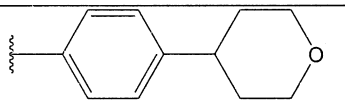
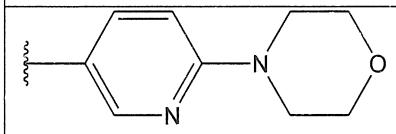
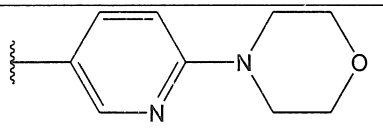
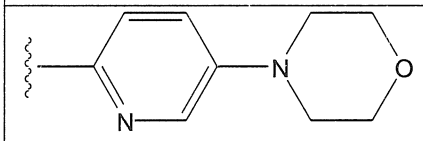
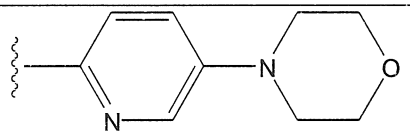
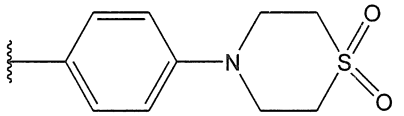
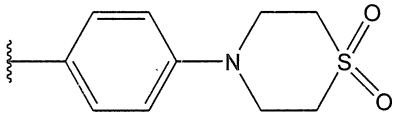
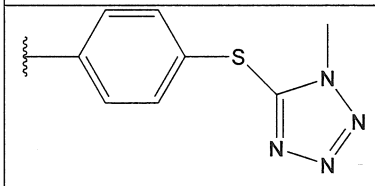
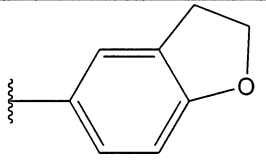
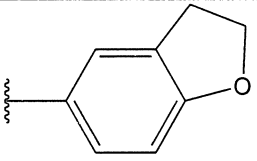
trong đó X^1, X^2 và X^3 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$, trong đó R^5 và R^6 là như được xác định trên đây trong công thức (I).

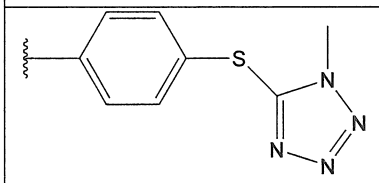
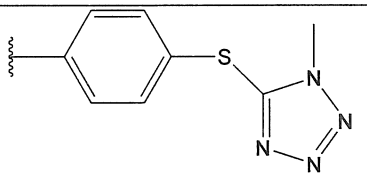
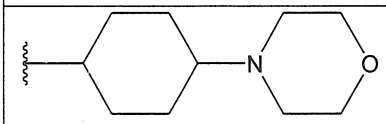
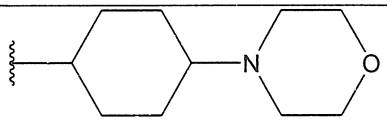
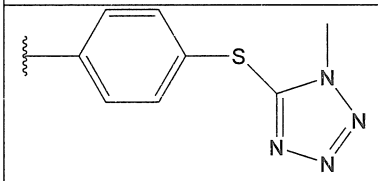
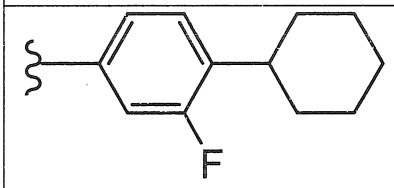
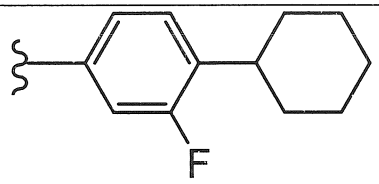
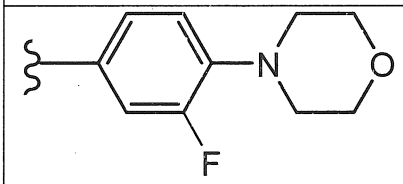
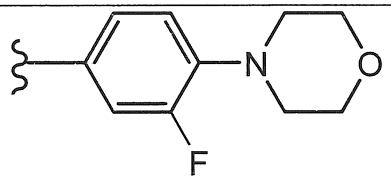
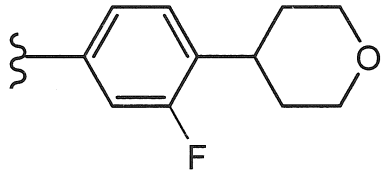
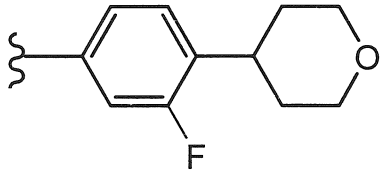
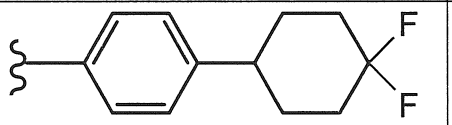
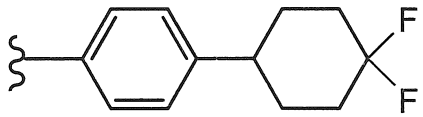
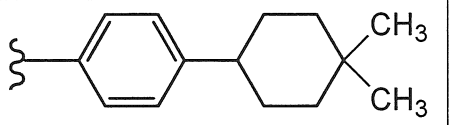
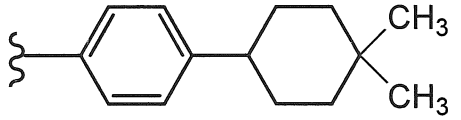
Theo một phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R9 đến R11, trong đó X^1, X^2 và X^3 độc lập là hydro, halogen, alkyl hoặc haloalkyl. Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R9 đến R11, trong đó X^1, X^2 và X^3 độc lập là hydro, flo, clo, bromo hoặc iodo. Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R9 đến R11, trong đó X^1, X^2 và X^3 độc lập là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CHFCF_3$ hoặc CF_2CF_3. Theo một phương án khác nữa, Cy^1 và Cy^2 độc lập là R9 đến R11, trong đó X^1, X^2 và X^3 độc lập là hydro, hydroxy, metoxy, triflometoxy, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCF_3$, $-OCF_2CF_3$, metylthio, triflometylthio, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCF_3$, $-SCF_2CF_3$ hoặc SF_5.

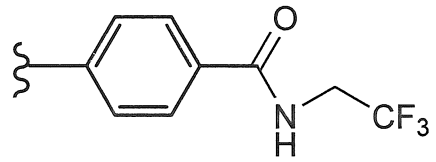
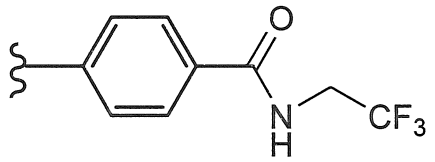
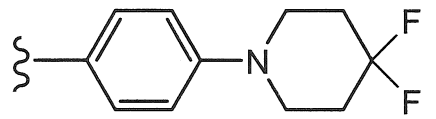
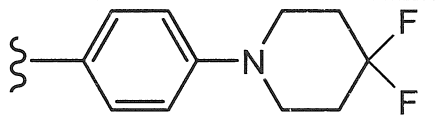
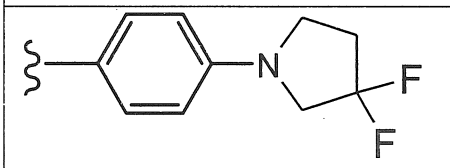
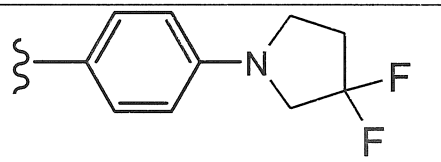
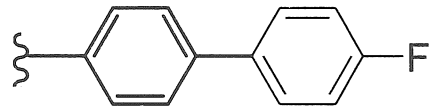
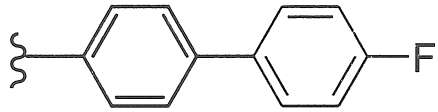
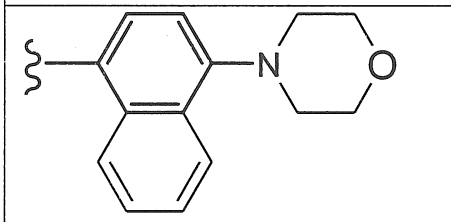
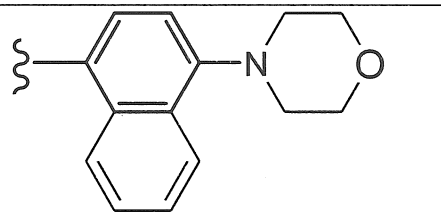
Theo một phương án khác, Cy^1 và/hoặc Cy^2 độc lập là phenyl, *p*-morpholinophenyl, p-flophenyl, *p*-OCF_3-phenyl, *p*-CF_3-phenyl, 3,4,5-triflo-phenyl, *p*-tetrahydropyranyl-4-yl-phenyl, 2-(morpholin-4-yl)pyridin-5-yl, 5-(morpholin-4-yl)pridin-2-yl, *p*-thiosulfonylmorpholin-4-yl-phenyl, *p*-NH_2-phenyl, *p*-(1-Me-1*H*-tetrazol-5-thiolyl)phenyl, *p*-NH_2- phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 4-(morpholin-4-yl)xyclylhexanyl, *p*-iodophenyl, *p*-bromophenyl, *p*-nitrophenyl và *p*-*tert*-butylphenyl.

Theo một phương án khác, Cy^1 và Cy^2 là các nhóm được thể hiện trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1:

Cy^1	**Cy^2**
	Ph
p-F-Ph	*p*-F-Ph
p-OCF_3-Ph	*p*-OCF_3-Ph
Ph	Ph
p-CF_3-Ph	*p*-CF_3-Ph
3,4,5-tri-F-Ph	3,4,5-tri-F-Ph
	
	
	
	
	
p-NH_2-Ph	*p*-NH_2-Ph
	*p*-I-Ph
	

Cy^1	Cy^2
	
	
p-I-Ph	*p*-I-Ph
p-Br-Ph	*p*-Br-Ph
p-NO_2-Ph	*p*-NO_2-Ph
	Ph
p-*t*Bu-Ph	*p*-*t*Bu-Ph
p-SF_5-Ph	*p*-SF_5-Ph
	
	
	
	
	

Cy^1	Cy^2
	
	
	
	
	

R^a và R^b

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl. Theo một phương án, R^a và R^b độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một phương án khác, R^a và R^b độc lập là hydro, metyl, etyl hoặc propyl. Theo một phương án khác, R^a và R^b độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3. Theo một phương án khác nữa, R^a và R^b đều là metyl. Theo một phương án khác nữa, R^a và R^b đều là hydro.

R', R", R'" và R""

Theo một phương án, mỗi trong số R', R", R'" và R"" độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl. Theo một phương án khác, mỗi trong số R', R", R'" và R"" độc lập là hydro hoặc metyl. Theo một phương án khác, mỗi trong số R', R", R'" và R"" độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.

R^1, R^2, R^3 và R^4

Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm các hợp chất trong đó các nhóm Cy^1 và Cy^2 khác nhau được mô tả trong các phương án nêu trên được kết hợp với tổ hợp bất

kỳ của R^1, R^2, R^3 và R^4 được mô tả trên đây trong công thức (I) và trong các phương án được mô tả dưới đây.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I).

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế đối với các biến này được mô tả trên đây trong công thức (I) trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều halogen trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều flo trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều flo trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều flo trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều flo trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là CH_2F, CHF_2 hoặc CF_3.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_8 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_8alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6 alkyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi phenyl tùy ý được thế trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi phenyl tùy ý được thế trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi phenyl tùy ý được thế trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi phenyl tùy ý được thế.

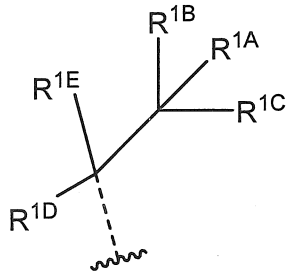
Theo một phương án khác của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bởi nhóm heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl trong khi các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi nhóm heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl trong khi hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi nhóm heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl trong khi nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi nhóm heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là nhóm G-1:



G-1;

trong đó R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro, halogen, alkyl hoặc haloalkyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4, nếu thích hợp, là C_1-C_8alkyl không được thế.

Theo một phương án của sáng chế, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1; và hai nhóm kia trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án khác nữa, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1.

Theo một phương án, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro, flo, C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là C_1-C_6alkyl không được thế. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro, flo, C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl không được thế.

Theo một phương án, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} độc lập là H hoặc halogen. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} độc lập là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là H hoặc halogen. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là halogen, và R^{1B} và R^{1C} độc lập là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl. Theo một phương án khác nữa, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} là H, R^{1A} là halogen, và R^{1B} và R^{1C} độc lập là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl.

Theo một phương án, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} độc lập là H hoặc F. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} độc lập là metyl hoặc triflometyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là H hoặc F. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là metyl hoặc triflometyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1

đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl. Theo một phương án khác nữa, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} là H, R^{1A} là F, R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl.

Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl; và nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là halogen, và R^{1B} và R^{1C} độc lập là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl; và nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác nữa, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} là H, R^{1A} là halogen, và R^{1B} và R^{1C} độc lập là C_1-C_3 alkyl hoặc C_1-C_3 haloalkyl; và nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó một trong số R^{1D} và R^{1E} là F; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó một trong số R^{1D} và R^{1E} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác nữa, một, hai, ba hoặc tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1D} và R^{1E} là H, R^{1A} là F, R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, một nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, hai nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và các nhóm khác trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một

phương án khác, ba nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và nhóm còn lại trong số R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, tất cả bốn nhóm trong số R^1 đến R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl. Theo một phương án, R^1 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^2, R^3 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^2 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^2, R^3 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác nữa, R^3 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^1, R^2 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^1, R^2 và R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, R^1 và R^3 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^2 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^2 và R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^1 và R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^1 và R^2 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^3 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác nữa, R^2 và R^3 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^1 và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^1 và R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^2 và R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, R^1, R^2 và R^3 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^1, R^2 và R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^1, R^3 và R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^2 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl. Theo một phương án khác, R^2, R^3 và R^4 là G-1, trong đó R^{1A} là F, và R^{1B} và R^{1C} là metyl hoặc triflometyl; và R^1 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc naphtyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl,

haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc naphtyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl; và

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, $R^5R^6NC(O)$-, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_6heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_6heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_6heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập

bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen;

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino, trong đó mỗi C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, -*S*-tetrazolyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc naphtyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, *-O*-heteroaryl, *-S*-heteroaryl, *-O*-heteroxyclyl hoặc *-S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc naphtyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-

C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, $R^5R^6NC(O)$-, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_6heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_6heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_6heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là -$CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen;

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino, trong đó mỗi C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R'"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen;

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, -*S*-tetrazolyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R'"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^4 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, *-O*-heteroaryl, *-S*-heteroaryl, *-O*-heteroxyclyl hoặc *-S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl; và

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc halogen;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen , phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl,

oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, $R^5R^6NC(O)$-, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_6heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_4-C_6heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_6heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen;

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino, trong đó mỗi C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, -*S*-tetrazolyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^3 độc lập là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio,

haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkoxyalkoxy, oxo, xyano, amino, alkylamino và dialkylamino;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6 alkyl được thế bởi một hoặc nhiều aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc halogen;

R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_6 alkyl không được thế; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl hoặc nhóm $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl hoặc tetrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, $R^5R^6NC(O)$-, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_6heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_4-

C_6heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_6heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^4 độc lập là -$CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen;

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, NO_2, SF_5, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino, trong đó mỗi C_3-C_6xycloalkyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^4 độc lập là -$CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl, -*S*-tetrazolyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, morpholino, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, piperidino hoặc pyrolidino tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio,

C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^4 độc lập là $-CH_2CX(CH_3)_2$ trong đó X là halogen; và

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^4 độc lập là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^2 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^3 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^1 và R^2 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen,

alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^1 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^2 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được

chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^2 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^3 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^2 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R'" và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^2 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1, R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^2 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl;

R^1 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

R^1, R^2, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là heteroaryl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl,

morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

Mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^2 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^3 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-

C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 và R^2 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl,

oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^2 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-

C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^2 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^3 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^2 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*- C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm

bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^2 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, -NO_2, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R", R"' và R"" độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl;

R^1 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^4 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^3 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế

được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^2 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^2, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và

R^1 là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3haloalkyl, SF_5, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, phenyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_4-C_7heteroxyclyl, C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_5-C_6heteroaryl, -*S*-C_5-C_6heteroaryl, -*O*-C_4-C_7heteroxyclyl hoặc -*S*-C_4-C_7heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^1, R^2, R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_6alkyl được thế bởi halogen, phenyl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế được chọn từ nhóm bao gồm thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl, furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl và tetrazinyl; và

R^5 và R^6 độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl hoặc pyridyl được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NO_2, SF_5, metyl, CF_3, OCF_3, xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl, trong đó mỗi xyclohexyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl hoặc pyrolidinyl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_1-C_3alkoxy, C_1-C_3haloalkoxy, C_1-C_3alkylthio, C_1-C_3haloalkylthio, amino, C_1-C_3alkylamino, C_1-C_3dialkylamino, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl;

R^a và R^b có thể độc lập là hydro, metyl hoặc CF_3;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc metyl; và

Mỗi R^1, R^2, R^3 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) được thể hiện trong các bảng từ 2 đến 39 dưới đây, trong đó R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl; và Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong các bảng từ 2 đến 39 dưới đây. Trong các bảng này, Me biểu thị metyl.

Bảng 2: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là phenyl không được thế và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
2-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
2-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
2-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu

2-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
2-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
2-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
2-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
2-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
2-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
2-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
2-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
2-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
2-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
2-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
2-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
2-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
2-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
2-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
2-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
2-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
2-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
2-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
2-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
2-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
2-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

2-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
2-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
2-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
2-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
2-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
2-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
2-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
2-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
2-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
2-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
2-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
2-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
2-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
2-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
2-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 3: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-flophenyl và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
3-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
3-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
3-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
3-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
3-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
3-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr

3-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
3-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
3-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
3-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
3-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
3-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
3-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
3-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
3-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
3-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
3-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
3-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
3-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
3-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
3-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
3-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
3-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
3-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
3-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
3-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

3-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
3-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
3-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
3-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
3-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
3-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
3-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
3-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
3-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
3-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
3-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
3-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
3-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
3-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 4: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-triflometylphenyl và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện trong bảng 2.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
4-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
4-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
4-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
4-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
4-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
4-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
4-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
4-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
4-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu

4-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
4-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
4-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
4-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
4-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
4-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
4-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
4-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
4-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
4-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
4-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
4-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
4-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
4-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
4-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
4-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
4-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
4-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
4-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr

4-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
4-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
4-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
4-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
4-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
4-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
4-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
4-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
4-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
4-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
4-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

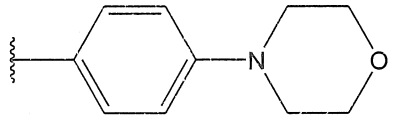
Bảng 5: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-triflometoxyphenyl và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
5-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
5-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
5-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
5-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
5-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
5-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
5-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
5-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
5-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
5-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
5-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
5-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

5-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
5-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
5-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
5-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
5-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
5-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
5-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
5-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
5-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
5-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
5-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
5-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
5-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
5-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
5-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
5-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
5-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
5-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
5-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
5-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu

5-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
5-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
5-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
5-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
5-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
5-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
5-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
5-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 6: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



; và

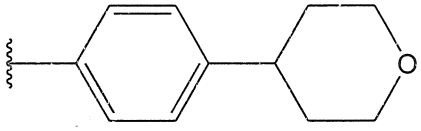
R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
6-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
6-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
6-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
6-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
6-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
6-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
6-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
6-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
6-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
6-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
6-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
6-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

6-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
6-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
6-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
6-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
6-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
6-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
6-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
6-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
6-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
6-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
6-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
6-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
6-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
6-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
6-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
6-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
6-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
6-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
6-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
6-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu

6-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
6-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
6-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
6-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
6-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
6-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
6-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
6-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 7: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



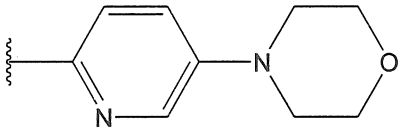
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
7-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
7-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
7-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
7-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
7-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
7-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
7-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
7-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
7-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
7-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
7-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
7-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

7-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
7-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
7-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
7-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
7-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
7-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
7-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
7-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
7-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
7-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
7-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
7-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
7-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
7-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
7-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
7-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
7-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
7-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
7-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
7-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
7-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-

			biphenyl		biphenyl
7-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
7-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
7-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
7-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
7-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
7-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
7-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 8: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



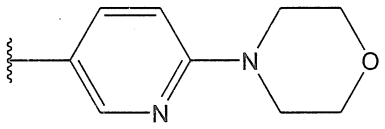
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
8-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
8-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
8-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
8-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
8-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
8-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
8-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
8-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
8-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
8-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
8-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
8-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

8-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
8-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
8-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
8-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
8-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
8-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
8-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
8-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
8-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
8-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
8-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
8-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
8-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
8-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
8-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
8-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
8-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
8-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
8-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
8-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
8-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

8-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
8-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
8-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
8-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
8-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
8-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
8-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 9: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



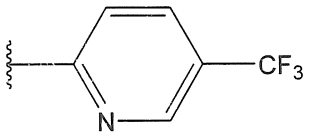
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
9-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
9-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
9-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
9-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
9-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
9-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
9-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
9-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
9-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
9-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
9-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
9-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

9-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
9-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
9-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
9-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
9-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
9-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
9-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
9-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
9-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
9-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
9-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
9-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
9-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
9-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
9-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
9-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
9-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
9-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
9-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
9-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
9-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

9-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
9-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
9-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
9-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
9-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
9-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
9-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 10: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



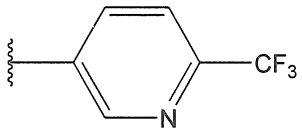
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
10-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
10-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
10-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
10-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
10-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
10-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
10-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
10-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
10-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
10-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
10-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
10-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

10-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
10-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
10-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
10-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
10-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
10-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
10-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
10-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
10-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
10-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
10-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
10-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
10-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
10-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
10-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
10-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
10-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
10-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
10-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
10-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
10-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

10-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
10-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
10-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
10-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
10-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
10-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
10-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 11: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



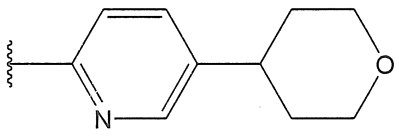
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
11-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
11-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
11-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
11-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
11-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
11-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
11-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
11-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
11-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
11-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
11-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
11-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

11-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
11-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
11-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
11-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
11-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
11-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
11-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
11-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
11-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
11-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
11-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
11-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
11-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
11-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
11-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
11-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
11-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
11-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
11-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
11-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
11-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

11-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
11-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
11-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
11-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
11-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
11-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
11-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 12: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



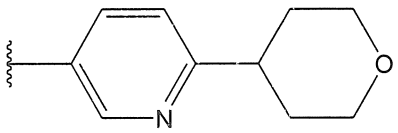
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
12-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
12-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
12-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
12-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
12-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
12-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
12-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
12-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
12-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
12-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
12-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
12-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

12-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
12-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
12-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
12-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
12-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
12-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
12-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
12-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
12-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
12-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
12-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
12-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
12-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
12-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
12-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
12-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
12-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
12-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
12-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
12-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
12-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

12-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
12-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
12-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
12-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
12-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
12-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
12-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 13: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



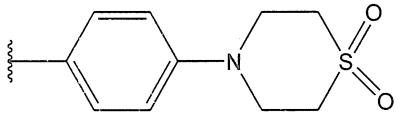
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
13-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
13-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
13-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
13-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
13-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
13-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
13-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
13-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
13-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
13-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
13-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
13-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

13-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
13-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
13-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
13-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
13-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
13-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
13-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
13-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
13-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
13-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
13-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
13-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
13-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
13-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
13-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
13-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
13-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
13-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
13-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
13-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
13-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

13-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
13-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
13-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
13-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
13-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
13-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
13-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 14: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



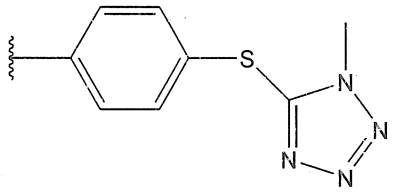
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
14-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
14-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
14-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
14-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
14-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
14-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
14-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
14-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
14-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
14-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
14-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
14-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

14-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
14-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
14-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
14-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
14-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
14-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
14-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
14-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
14-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
14-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
14-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
14-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
14-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
14-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
14-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
14-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
14-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
14-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
14-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
14-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
14-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl

14-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
14-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
14-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
14-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
14-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
14-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
14-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 15: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



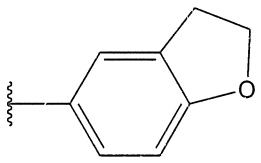
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
15-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
15-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
15-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
15-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
15-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
15-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
15-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
15-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
15-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
15-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
15-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
15-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

15-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
15-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
15-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
15-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
15-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
15-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
15-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
15-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
15-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
15-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
15-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
15-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
15-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
15-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
15-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
15-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
15-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
15-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
15-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
15-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
15-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-

			biphenyl		biphenyl
15-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
15-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
15-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
15-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
15-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
15-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
15-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 16: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



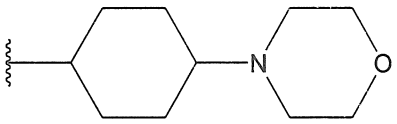
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
16-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
16-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
16-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
16-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
16-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
16-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
16-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
16-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
16-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
16-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
16-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
16-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

16-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
16-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
16-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
16-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
16-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
16-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
16-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
16-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
16-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
16-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
16-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
16-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
16-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
16-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
16-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
16-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
16-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
16-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
16-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
16-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu

16-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
16-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
16-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
16-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
16-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
16-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
16-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
16-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 17: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



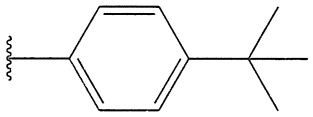
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
17-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
17-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
17-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
17-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
17-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
17-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
17-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
17-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
17-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
17-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
17-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
17-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

17-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
17-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
17-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
17-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
17-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
17-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
17-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
17-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
17-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
17-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
17-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
17-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
17-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
17-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
17-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
17-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
17-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
17-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
17-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
17-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
17-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-

			biphenyl		biphenyl
17-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
17-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
17-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
17-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
17-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
17-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
17-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 18: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



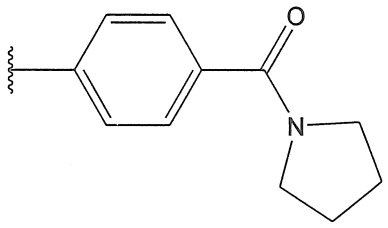
; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
18-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
18-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
18-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
18-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
18-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
18-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
18-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
18-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
18-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
18-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
18-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
18-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

18-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
18-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
18-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
18-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
18-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
18-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
18-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
18-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
18-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
18-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
18-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
18-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
18-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
18-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
18-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
18-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
18-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
18-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
18-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
18-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
18-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-

			biphenyl		biphenyl
18-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
18-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
18-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
18-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
18-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
18-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
18-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 19: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức



; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
19-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
19-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
19-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
19-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
19-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
19-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
19-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
19-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
19-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
19-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
19-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
19-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

19-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
19-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
19-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
19-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
19-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
19-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
19-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
19-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
19-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
19-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
19-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
19-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
19-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
19-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
19-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
19-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
19-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
19-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
19-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
19-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu

19-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
19-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
19-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
19-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
19-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
19-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
19-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
19-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 20: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là 3,4,5-triflophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
20-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
20-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
20-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
20-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
20-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
20-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
20-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
20-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
20-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
20-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
20-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
20-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F

20-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
20-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
20-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
20-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
20-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
20-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
20-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
20-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
20-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
20-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
20-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
20-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
20-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
20-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
20-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
20-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
20-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
20-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
20-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
20-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
20-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh

20-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
20-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
20-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
20-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
20-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
20-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 21: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-aminophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
21-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
21-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
21-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
21-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
21-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
21-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
21-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
21-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
21-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
21-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
21-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
21-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
21-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
21-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

21-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
21-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
21-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
21-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
21-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
21-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
21-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
21-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
21-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
21-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
21-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
21-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
21-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
21-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
21-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
21-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
21-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
21-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
21-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
21-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
21-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
21-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
21-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$

21-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
21-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
21-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 22: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-iodophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
22-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
22-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
22-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
22-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
22-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
22-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
22-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
22-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
22-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
22-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
22-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
22-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
22-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
22-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
22-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

22-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
22-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
22-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
22-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
22-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
22-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
22-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
22-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
22-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
22-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
22-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
22-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
22-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
22-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
22-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
22-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
22-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
22-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
22-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
22-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
22-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
22-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
22-53	CH_3	CH_2-*p*-	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-	CH_2-*i*Pr

		pyridyl		pyridyl	
22-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 23: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-bromophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
23-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
23-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
23-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
23-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
23-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
23-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
23-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
23-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
23-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
23-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
23-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
23-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
23-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
23-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
23-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
23-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
23-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F

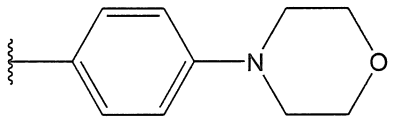
23-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
23-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
23-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
23-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
23-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
23-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
23-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
23-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
23-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
23-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
23-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
23-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
23-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
23-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
23-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
23-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
23-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
23-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
23-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
23-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
23-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
23-54	CH_3	CH_2-*p*-	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-	CH_2-*t*Bu

		pyridyl		pyridyl	

Bảng 24: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-xyanophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
24-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
24-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
24-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
24-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
24-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
24-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
24-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
24-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
24-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
24-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
24-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
24-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
24-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
24-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
24-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
24-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
24-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
24-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

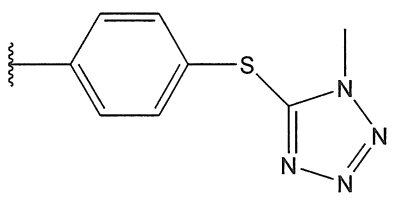
24-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
24-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
24-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
24-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
24-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
24-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
24-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
24-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
24-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
24-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
24-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
24-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
24-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
24-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
24-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
24-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
24-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
24-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
24-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
24-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
24-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 25: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 lần lượt là  và phenyl không được thế; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

R^a, R^b, #	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
25-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
25-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
25-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
25-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
25-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
25-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
25-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
25-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
25-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
25-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
25-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
25-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
25-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
25-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
25-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
25-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
25-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
25-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
25-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

25-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
25-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
25-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
25-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
25-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
25-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
25-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
25-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
25-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
25-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
25-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
25-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
25-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
25-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
25-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
25-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
25-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
25-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
25-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
25-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
25-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 26: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 lần lượt là

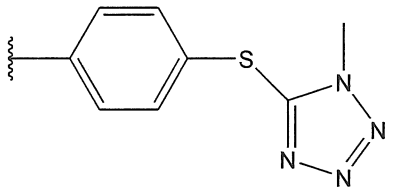


và *p*-iodophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
26-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
26-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
26-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
26-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
26-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
26-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
26-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
26-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
26-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
26-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
26-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
26-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
26-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
26-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
26-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
26-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
26-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
26-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

26-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
26-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
26-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
26-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
26-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
26-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
26-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
26-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
26-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
26-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
26-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
26-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
26-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
26-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
26-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
26-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
26-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
26-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
26-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
26-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
26-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 27: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 lần lượt là



và phenyl không được thế; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

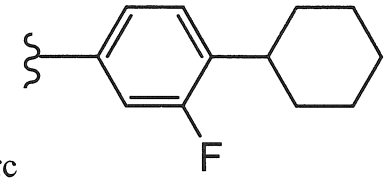
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
27-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
27-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
27-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
27-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
27-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
27-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
27-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
27-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
27-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
27-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
27-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
27-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
27-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
27-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
27-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
27-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
27-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
27-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

27-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
27-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
27-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
27-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
27-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
27-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
27-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
27-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
27-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
27-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
27-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
27-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
27-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
27-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
27-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
27-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
27-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
27-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
27-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
27-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
27-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 28: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-nitrophenyl; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

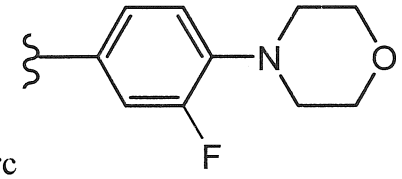
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
28-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
28-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
28-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
28-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
28-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
28-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
28-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
28-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
28-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
28-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
28-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
28-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
28-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
28-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
28-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
28-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
28-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
28-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
28-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

28-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
28-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
28-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
28-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
28-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
28-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
28-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
28-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
28-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
28-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
28-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
28-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
28-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
28-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
28-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
28-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
28-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
28-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
28-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
28-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
28-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 29: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

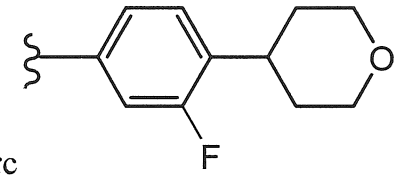
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
29-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
29-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
29-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
29-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
29-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
29-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
29-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
29-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
29-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
29-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
29-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
29-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
29-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
29-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
29-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
29-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
29-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
29-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

29-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
29-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
29-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
29-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
29-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
29-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
29-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
29-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
29-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
29-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
29-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
29-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
29-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
29-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
29-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
29-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
29-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
29-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
29-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
29-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
29-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 30: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

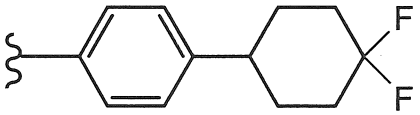
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
30-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
30-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
30-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
30-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
30-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
30-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
30-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
30-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
30-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
30-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
30-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
30-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
30-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
30-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
30-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
30-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
30-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
30-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

30-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
30-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
30-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
30-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
30-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
30-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
30-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
30-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
30-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
30-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
30-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
30-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
30-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
30-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
30-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
30-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
30-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
30-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
30-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
30-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
30-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 31: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

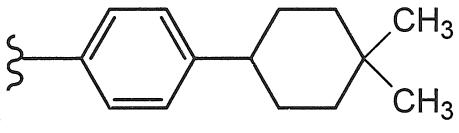
Hợp chất #	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
31-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
31-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
31-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
31-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
31-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
31-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
31-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
31-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
31-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
31-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
31-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
31-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
31-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
31-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
31-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
31-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
31-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
31-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

31-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
31-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
31-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
31-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
31-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
31-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
31-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
31-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
31-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
31-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
31-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
31-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
31-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
31-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
31-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
31-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
31-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
31-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
31-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
31-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
31-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 32: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

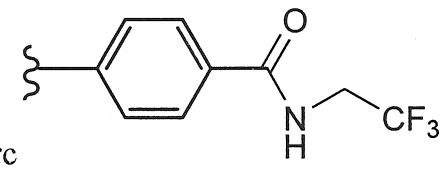
Hợp chất #	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
32-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
32-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
32-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
32-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
32-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
32-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
32-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
32-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
32-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
32-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
32-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
32-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
32-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
32-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
32-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
32-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
32-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
32-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
32-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

32-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
32-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
32-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
32-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
32-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
32-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
32-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
32-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
32-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
32-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
32-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
32-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
32-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
32-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
32-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
32-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
32-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
32-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
32-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
32-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
32-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 33: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

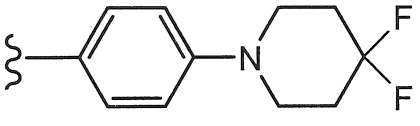
Hợp chất #	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
33-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
33-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
33-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
33-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
33-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
33-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
33-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
33-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
33-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
33-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
33-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
33-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
33-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
33-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
33-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
33-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
33-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
33-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
33-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

33-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
33-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
33-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
33-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
33-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
33-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
33-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
33-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
33-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
33-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
33-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
33-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
33-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
33-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
33-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
33-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
33-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
33-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
33-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
33-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
33-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 34: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

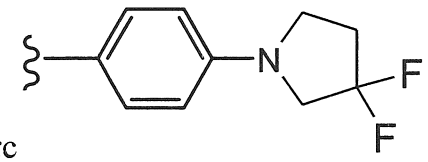
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
34-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
34-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
34-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
34-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
34-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
34-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
34-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
34-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
34-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
34-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
34-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
34-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
34-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
34-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
34-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
34-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
34-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
34-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

34-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
34-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
34-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
34-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
34-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
34-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
34-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
34-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
34-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
34-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
34-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
34-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
34-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
34-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
34-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
34-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
34-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
34-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
34-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
34-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
34-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 35: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

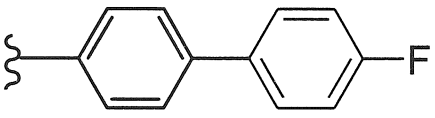
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
35-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
35-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
35-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
35-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
35-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
35-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
35-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
35-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
35-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
35-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
35-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
35-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
35-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
35-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
35-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
35-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
35-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
35-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
35-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

35-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
35-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
35-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
35-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
35-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
35-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
35-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
35-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
35-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
35-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
35-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
35-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
35-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
35-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
35-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
35-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
35-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
35-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
35-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
35-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
35-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 36: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

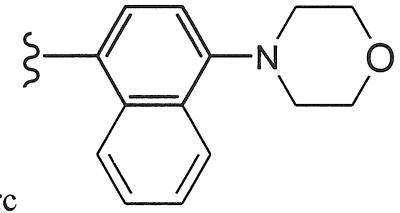
Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
36-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
36-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
36-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
36-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
36-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
36-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
36-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
36-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
36-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
36-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
36-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
36-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
36-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
36-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
36-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
36-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
36-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
36-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F

36-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
36-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
36-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
36-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
36-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
36-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
36-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
36-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
36-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
36-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
36-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
36-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
36-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
36-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
36-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
36-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
36-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
36-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
36-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
36-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
36-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 37: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
37-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
37-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
37-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
37-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
37-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
37-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
37-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
37-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
37-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
37-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
37-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
37-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
37-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
37-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
37-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
37-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
37-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
37-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
37-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr

37-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
37-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
37-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
37-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
37-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
37-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
37-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
37-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
37-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
37-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
37-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
37-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
37-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
37-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
37-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
37-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
37-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
37-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
37-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
37-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
37-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Bảng 38: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1 và Cy^2 có công thức  ; và R^a, R^b, R^1 đến R^4 là như được thể hiện.

Hợp chất #	**R^a/R^b**	**R^1**	**R^2**	**R^3**	**R^4**
38-1	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
38-2	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-3	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-4	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
38-5	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
38-6	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
38-7	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
38-8	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
38-9	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
38-10	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
38-11	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
38-12	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu
38-13	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr
38-14	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-15	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-16	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-17	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
38-18	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-19	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
38-20	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-21	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
38-22	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
38-23	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
38-24	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F
38-25	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr

38-26	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
38-27	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-28	CH_3	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-29	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*t*Bu	CH_2-*t*Bu
38-30	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-31	CH_3	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CMe_2F
38-32	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
38-33	CH_3	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_2Me	CH_2-*i*Pr
38-34	CH_3	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr	CH_2CF_3	CH_2-*i*Pr
38-35	CH_3	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr	$CH_2CH(CF_3)_2$	CH_2-*i*Pr
38-36	CH_2F	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-37	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-38	Et	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2-*i*Pr
38-39	CH_2F	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-40	H	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-41	Et	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr	CH_2-*i*Pr
38-42	H	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu	CH_2CMe_2F	CH_2-*t*Bu
38-43	CH_3	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
38-44	CH_3	CH_2CMe_2F	*n*Pr	CH_2CMe_2F	*n*Pr
38-45	CH_3	CH_2CMe_2F	*s*Bu	CH_2CMe_2F	*s*Bu
38-46	CH_3	CH_2CMe_2F	*t*Bu	CH_2CMe_2F	*t*Bu
38-47	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-biphenyl
38-48	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh	CH_2CMe_2F	CH_2-*p*-*t*BuPh
38-49	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_3
38-50	H	CH_2CMe_2F	*i*Pr	CH_2CMe_2F	*i*Pr
38-51	CH_3	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$	CH_2CMe_2F	$CH_2CH_2CMe_3$
38-52	CH_3	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr	CH_2CMe_2F	CH_2CH_2-*i*Pr
38-53	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*i*Pr
38-54	CH_3	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu	CH_2-*p*-pyridyl	CH_2-*t*Bu

Các phương án cụ thể của các hợp chất theo sáng chế được mô tả thêm trong các bảng 39-112 trong đó nghĩa của các biến Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được mô tả lần lượt trong các bảng 2-38, ngoại trừ rằng mỗi R', R'', R''' và R'''' được xác định cụ thể dưới đây.

Bảng 39: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 2, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 40: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 3, và mỗi R', R'', R''' và R''' là metyl.

Bảng 41: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 4, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 42: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 5, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 43: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 6, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 44: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 7, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 45: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 8, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 46: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 9, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 47: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 10, và mỗi R', R'', R''' và R''' là metyl.

Bảng 48: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 11, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 49: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 12, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 50: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 13, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 51: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 14, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 52: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 15, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 53: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 16, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 54: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 17, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 55: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 18, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 56: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 19, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 57: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 20, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 58: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 21, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 59: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 22, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 60: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 23, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 61: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 24, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 62: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 25, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 63: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 26, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 64: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 27, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 65: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 28, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 66: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 29, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 67: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 30, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 68: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 31, và mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

Bảng 69: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 32, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 70: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 33, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 71: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 34, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 72: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 35, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 73: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 36, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 74: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 37, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 75: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 38, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là metyl.

Bảng 76: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 2, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 77: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 3, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 78: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 4, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 79: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 5, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 80: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 6, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 81: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 7, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 82: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 8, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 83: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 9, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 84: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 10, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 85: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 11, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 86: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 12, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 87: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 13, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 88: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 14, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 89: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 15, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 90: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 16, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 91: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 17, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 92: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 18, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 93: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 19, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 94: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 20, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 95: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 21, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 96: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 22, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 97: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 23, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 98: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 24, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 99: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 25, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 100: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 26, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 101: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 27, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 102: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 28, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 103: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 29, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 104: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 30, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 105: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 31, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 106: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 32, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 107: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 33, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 108: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 34, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 109: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 35, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 110: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 36, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 111: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 37, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bảng 112: Các hợp chất có công thức (I), trong đó Cy^1, Cy^2, R^a, R^b, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được thể hiện trong bảng 38, và mỗi R′, R″, R‴ và R⁗ là hydro.

Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng sự thế của các nhóm alkyl R^1, R^2, R^3 và R^4, mà là các nhóm 2-metylpropyl trong depsipeptit vòng gốc PF1022 và cả trong emodepsit, bằng các nhóm nhất định cải thiện độ ổn định chuyển hóa *in vitro* của các hợp chất này và cũng có thể cải thiện hoạt tính của các hợp chất chống vật nội ký sinh và vật ngoại ký sinh. Hơn thế nữa, đã bất ngờ phát hiện ra rằng sự thế của các hợp chất có công thức (I) bằng các nhóm Cy^1 và/hoặc Cy^2 nhất định còn cải thiện đáng kể độ ổn định chuyển hóa *in vitro* của các hợp chất theo sáng chế so với PF1022 và emodepsit. Do đó, các hợp chất theo sáng chế trong đó các nhóm Cy^1 và/hoặc Cy^2 và ít nhất một nhóm trong số các nhóm R^1, R^2, R^3 và R^4 được thế bởi các phần tử thế nhất định đã

được tìm thấy là có độ ổn định chuyển hóa được cải thiện một cách đáng kể và hiệu lực bằng hoặc được cải thiện một cách đáng kể chống vật nội ký sinh bao gồm ấu trùng thời kỳ phôi thai *Dirofilaria immitis* và/hoặc ấu trùng L3 và L4 và/hoặc ấu trùng *Haemonchus contortus*. Theo các phương án, các hợp chất có công thức (I) có các phần tử thế nhất định cũng sẽ biểu hiện hoạt tính được cải thiện chống vật ngoại ký sinh.

Cũng bất ngờ phát hiện ra rằng trật tự không gian của sự thế của R^1 đến R^4 cũng có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính của các hợp chất này. Ví dụ, đã phát hiện ra rằng khi các nhóm 2-metylpropyl có trong tự nhiên của PF1022A và emodepsit được biểu thị bởi các vị trí được xác định là R^1 và R^3 trong hợp chất có công thức (I) được biến đổi, thì hoạt tính của các hợp chất này được cải thiện đáng kể so với các hợp chất trong đó các nhóm 2-metylpropyl ở các vị trí R^2 và R^4 được thế.

Sự ảnh hưởng của các phần tử thế nhất định đến một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm R^1, R^2, R^3 và R^4 cũng là bất ngờ. Do đó, sự thế của một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm R^1, R^2, R^3 và R^4 bằng flo đã được tìm thấy là cải thiện một cách đáng kể hoạt tính *in vitro* của các hợp chất có công thức (I) đến sự di động của ấu trùng *Haemonchus contortus* và ấu trùng thời kỳ phôi thai *Dirofilaria immitis* so với các hợp chất không được thế (*ví dụ,* PF1022 hoặc chất tương tự trong đó Cy^1 và/hoặc Cy^2 là phenyl được thế nhưng R^1 đến R^4 là 2-metylpropyl) hoặc các hợp chất trong đó các nhóm 2-metylpropyl có trong tự nhiên của PF1022A và emodepsit, được biểu thị bởi các vị trí được xác định là R^1 và R^3 trong hợp chất có công thức (I), được thế bởi nhóm metyl. Ngoài ra, sự thế của các nhóm R^1 và R^3 bằng flo đã được tìm thấy là dẫn đến sự cải thiện một cách đáng kể hoạt tính *in vitro* chống ấu trùng *H. contortus* và ấu trùng thời kỳ phôi thai *D. immitis* so với các hợp chất được thế bởi flo ở R^2 hoặc các tổ hợp khác. Hiển nhiên là kiểu thế trong các nhóm R^1, R^2, R^3 và R^4 cũng như nhóm trong số các nhóm R^1, R^2, R^3 và R^4 được thế có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính của các hợp chất.

Scherkenbeck *et al.* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (**1998**), 1035-1040) mô tả rằng sự thay thế của các gốc *N*-metyl leuxin cho một loạt các axit amin được metyl hóa ở vị trí *N* có liên quan như isoleuxin, valin, norvalin, alanin và phenylalanin dẫn đến mất gần như hoàn toàn hiệu lực trừ giun sán sau khi dùng qua đường miệng ở cừu. Hơn thế nữa, công bố này đã báo cáo rằng sự biến đổi một nửa của các gốc *N*-metyl leuxin bằng mỗi mạch bên metyl hoặc *n*-propyl cũng bất ngờ dẫn đến hoạt tính

bị giảm một cách đáng kể. Đã kết luận rằng các gốc (L)-*N*-metyl leuxin trên depsipeptit vòng PF1022A là phần có tính quyết định của phần mang hoạt tính dược học và là thiết yếu đối với hoạt tính in vivo.

Do đó, bất ngờ và ngạc nhiên rằng sự biến đổi của các nhóm R^1 đến R^4 trong hợp chất có công thức (I), mà tương ứng với các gốc *N*-metyl leuxin trong PF1022A hoặc emodepsit, dẫn đến làm tăng độ ổn định chuyển hóa *in vitro* và/hoặc cải thiện hoạt tính so với các hợp chất chứa các gốc *N*-metyl leuxin chưa được biến đổi. Cũng rất bất ngờ và ngạc nhiên rằng các hợp chất có công thức (I) trong đó các nhóm alkyl được biểu thị bởi R^1 và R^3 được thế bởi các nhóm nhất định biểu hiện hiệu lực được cải thiện một cách đáng kể chống vật nội ký sinh so với các hợp chất mà được thế bởi các nhóm giống như vậy ở R^2 và R^4 hoặc trong các tổ hợp khác. Ngoài ra, sự bao gồm các phần tử thế nhất định trong các nhóm R^1 đến R^4 và Cy^1 và Cy^2 dẫn đến cải thiện độ ổn định chuyển hóa *in vitro* so với các hợp chất không được thế. Tiếp theo là kết hợp thích hợp của sự thay thế ở Cy^1 và Cy^2 và R^1 đến R^4 trong các hợp chất có công thức (I) dẫn đến hoạt tính được cải thiện một cách đáng kể chống vật nội ký sinh và độ ổn định chuyển hóa được cải thiện ở các động vật.

Hơn thế nữa, sự thay thế của các nhóm 2-metylpropyl có trong tự nhiên của PF1022A và emodepsit, được biểu thị bởi các vị trí R^1 và R^3 trong hợp chất có công thức (I), bằng các phần tử thế nhất định, bao gồm flo và metyl, đã được tìm thấy là cải thiện khả năng thấm *in vitro* của các hợp chất này. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) trong đó cả Cy^1 và Cy^2 là nhóm phenyl hoặc *p*-flophenyl không được thế và R^2 và R^4 lần lượt là 2-metylpropyl được thế flo đã được tìm thấy là có khả năng thấm được cải thiện một cách đáng kể so với các hợp chất trong đó R^2 và R^4 là 2-metylpropyl không được thế. Hơn nữa, các hợp chất trong đó Cy^1 và Cy^2 là *p*-morpholino phenyl và R^2 và R^4 là 2-metylpropyl được thế metyl được tìm thấy là có khả năng thấm được cải thiện một cách đáng kể so với emodepsit (R^2 và R^4 = 2-metylpropyl).

Các đặc điểm được mô tả trên đây của các hợp chất có công thức (I) là kỳ vọng để thu được các hợp chất có hiệu lực chống ký sinh trùng nổi trội đối với vật nội ký sinh và vật ngoại ký sinh trong hoặc trên các động vật.

Các chất đồng phân lập thể và các dạng đa hình

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại và được tách dưới các dạng quay quang và các dạng raxemic. Các hợp chất có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, kể cả tâm không đối xứng ở

nguyên tử lưu huỳnh, có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang đơn hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, trong lĩnh vực này đã biết rằng các hợp chất sulfoxit có thể quay quang và có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc hỗn hợp raxemic. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng, điều này dẫn đến một số lượng chất đồng phân quay quang theo lý thuyết. Khi các hợp chất theo sáng chế bao gồm n tâm không đối xứng, thì các hợp chất này có thể bao gồm lên đến 2^n chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang cụ thể của mỗi hợp chất cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang khác nhau của các hợp chất theo sáng chế mà có các đặc tính hữu ích được mô tả trong bản mô tả này. Các dạng quay quang có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, phân giải các dạng raxemic bằng kỹ thuật kết tinh chọn lọc, bằng cách tổng hợp từ các tiền chất quay quang, bằng cách tổng hợp không đối xứng, bằng cách tách bằng sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng hoặc bằng cách phân giải bằng enzym.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt ở các dạng rắn khác nhau như các dạng kết tinh khác nhau hoặc ở dạng chất rắn vô định hình. Sáng chế bao gồm các dạng kết tinh khác nhau cũng như các dạng vô định hình của hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hydrat hoặc solvat, trong đó một lượng tỷ lượng nhất định của nước hoặc dung môi được liên kết với phân tử trong dạng kết tinh. Các hydrat và solvat của các hợp chất có công thức (I) cũng là đối tượng của sáng chế.

Các muối

Ngoài các hợp chất trung tính có công thức (I), các dạng muối của các hợp chất này cũng có hoạt tính chống vật nội ký sinh. Thuật ngữ "muối được chấp nhận dùng trong thú y" được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả để chỉ các muối bất kỳ của các hợp chất này mà được chấp nhận để dùng trong các ứng dụng thú y, và muối tạo ra hợp chất có hoạt tính khi dùng.

Trong trường hợp mà các hợp chất có tính bazơ hoặc axit đủ để tạo ra các muối axit hoặc bazơ không độc ổn định, các hợp chất này có thể ở dạng muối được chấp nhận dùng trong thú y hoặc nông dụng. Các muối được chấp nhận dùng trong thú y bao gồm các muối có nguồn gốc từ các bazơ và các axit vô cơ hoặc hữu cơ được chấp

nhận dùng trong thú y hoặc nông dụng. Các muối thích hợp bao gồm các muối chứa kim loại kiềm như lithi, natri hoặc kali, kim loại kiềm thổ như canxi, magie và bari. Các muối chứa kim loại chuyển tiếp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mangan, đồng, kẽm và sắt cũng thích hợp. Ngoài ra, các muối chứa cation amoni (NH_4^+) cũng như cation amoni được thế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng các nhóm alkyl hoặc aryl được bao gồm trong sáng chế.

Các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrohalogenua (HCl, HBr, HF, HI), axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự là đặc biệt thích hợp. Các muối vô cơ thích hợp còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối bicacbonat và cacbonat. Theo một số phương án, các ví dụ về các muối được chấp nhận dùng trong thú y và nông dụng là muối cộng axit hữu cơ được tạo ra với các axit hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, maleat, dimaleat, fumarat, tosylat, metansulfonat, axetat, xitrat, malonat, tartarat, sucxinat, benzoat, ascorbat, α-ketoglutarat, và α-glyxerophosphat. Tất nhiên, các axit hữu cơ được chấp nhận khác có thể được sử dụng.

Các muối kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali hoặc lithi) hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi) của các hợp chất này cũng có thể được tạo ra bằng cách cho gốc có đủ tính axit trên các hợp chất này phản ứng với hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ.

Các muối được chấp nhận dùng trong thú y có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách cho hợp chất có đủ tính bazơ như amin phản ứng với nhóm chức axit một cách thích hợp có mặt trong hợp chất này, hoặc bằng cách cho axit thích hợp phản ứng với nhóm chức có đủ tính bazơ trên hợp chất theo sáng chế.

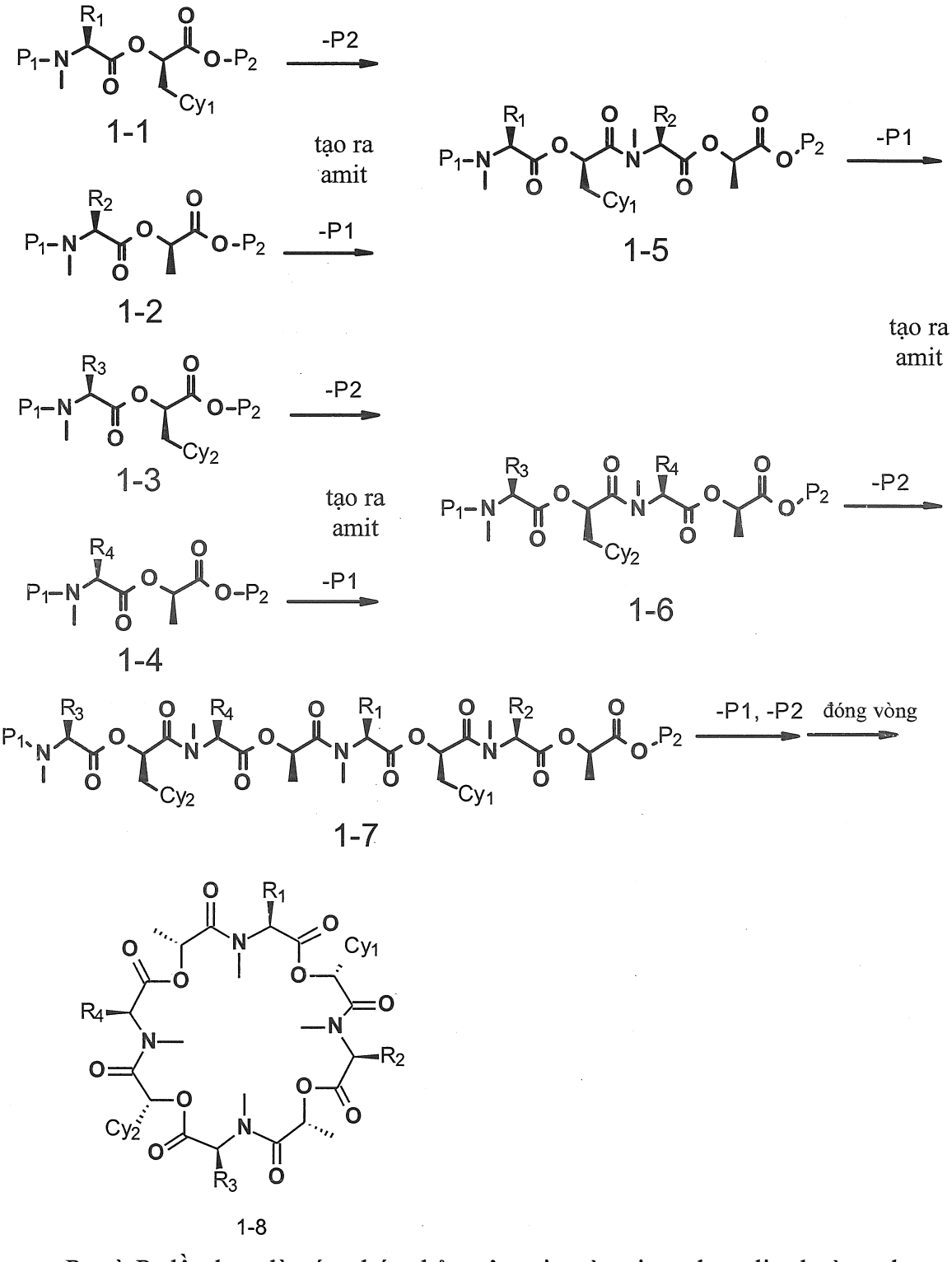
Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I):

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách các quy trình được làm phù hợp từ các quy trình được mô tả trong patent Mỹ các số 5,514,773; 5,747,448; 5,874,530; 5,856,436; 6,033,879; 5,763,221; 6,329,338, 5,116,815; 6,468,966; 6,369,028; 5,777,075; và 5,646,244, tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, các phương pháp tổng hợp khác nhau đối với các depsipeptit vòng đã được báo cáo trong các tài liệu hoá học (xem Luttenberg *et al.*, *Tetrahedron* 68 (**2012**), 2068-2073; Byung H. Lee, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38 (5), 757-760; Scherkenbeck *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*,

2012, 1546-1553; *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1994**, 58(6), 1193-1194; và Scherkenbeck *et al.*, *Tetrahedron*, **1995**, 51(31), 8459-8470) Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các nhóm chức nhất định trong các hợp chất này và các hợp chất trung gian có thể không được bảo vệ hoặc được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ thích hợp, như được hướng dẫn bởi Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., 4th edition 2006. Hơn nữa, sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng các hợp chất và các hợp chất trung gian có thể được tách bằng các điều kiện thực hiện trong nước chuẩn và tùy ý được tinh chế. Ví dụ, các hợp chất hoặc các hợp chất trung gian này có thể được tinh chế bằng các phương pháp sắc ký hoặc được kết tinh để thu được sản phẩm mong muốn có độ tinh khiết thích hợp.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, Cy^1 và Cy^2 là như được xác định trên đây và R', R'', R''' và R'''' là metyl được điều chế theo quy trình chung được mô tả trong sơ đồ 1 dưới đây:

Sơ đồ 1



P_1 và P_2 lần lượt là các nhóm bảo vệ amin và axit carboxylic thường được sử dụng trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., 4th edition 2006) và R^1, R^2, R^3, R^4, Cy^1 và Cy^2 là như được xác định trên đây.

Hơn thế nữa, việc ghép cặp các amin với các axit carboxylic để tạo ra amit là đã biết trong lĩnh vực này và chất phản ứng chuẩn có thể được sử dụng trong việc ghép cặp một đoạn có amin không được bảo vệ với đoạn thứ hai có nhóm axit carboxylic tự do (xem, ví dụ, sự tổng hợp peptit bởi Miklos Bodanszky and Miguel Ondetti, Interscience Publishers, 1966; Amino Acid and Peptide Synthesis, 2nd Ed. By John Jones, Oxford University Press, 2002). Các hợp chất này có thể được điều chế bằng cách tổng hợp pha dung dịch hoặc bằng cách sử dụng sự tổng hợp pha rắn với chất mang polyme. Ví dụ, sự tạo ra các liên kết amit có thể được gián tiếp qua các chất hoạt hóa như chất phản ứng carbodiimit (*ví dụ,* dixyclohexyldiimit, diisopropyldiimit và (*N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit · HCl) kết hợp với các chất phụ gia như *N*-hydroxybenzotriazol (HOBt) và các chất tương tự. Ngoài ra, sự tạo ra các liên kết amit trong quá trình tổng hợp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng phosphoni như BOP (Benzotriazol-1-yloxy-tris (dimetylamino)- phosphoni hexaflophosphat), PyBOP (Benzotriazol-1-yloxy-tripyrolidino-phosphoni hexaflophosphat), PyBrOP (Bromo-tripyrolidino-phosphoni hexa- flophosphat) và các chất tương tự. Các chất phản ứng hữu ích khác để tạo ra các liên kết amit của các hợp chất theo sáng chế là chất được gọi là chất phản ứng amini/uroni-imoni như TBTU/HBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametylamini tetrafloborat/ hexaflophosphat), HATU (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*- tetrametylamini hexaflophosphat) và các chất tương tự. Các chất phản ứng và các phương pháp sử dụng các chất phản ứng này để điều chế các liên kết amit là đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm dùng trong thú y:

Các hợp chất có công thức (I) và chế phẩm chứa các hợp chất này là hữu ích để phòng ngừa và điều trị bệnh lây nhiễm/bệnh nhiễm ký sinh trùng ở các động vật. Các chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất depsipeptit vòng có công thức (I), hoặc muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, với lượng có hiệu quả kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được chấp nhận dùng trong thú y và tùy ý các tá dược không có hoạt tính khác. Các chế phẩm này có thể ở nhiều dạng rắn và lỏng mà thích hợp đối với các dạng ứng dụng hoặc dùng khác nhau cho động vật. Ví dụ, các chế phẩm dùng trong thú y chứa các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng sản phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, để dùng để tiêm, bao gồm dùng dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và để dùng tại chỗ (*ví dụ,* chấm lên trên hoặc rót lên trên), dùng trên

da hoặc dưới da. Các sản phẩm này được dự định để dùng cho động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú, chim và cá. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, gia súc, cừu, dê, lạc đà không bướu, lạc đà alpaca, lợn, ngựa, lừa, chó, mèo và vật nuôi hoặc động vật có vú trong nhà khác. Các ví dụ về chim bao gồm gà tây, gà, đà điểu châu Phi và vật nuôi hoặc gia cầm khác. Việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để bảo vệ các động vật cưng như chó và mèo khỏi vật nội ký sinh là đặc biệt hữu ích.

Như đã được mô tả trên đây, các chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng (xem, *ví dụ*, patent Mỹ số 4,564,631, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), thực phẩm bổ sung, viên ngậm dẹt, viên ngậm, viên nhai, viên nén, viên nang cứng hoặc mềm, viên liều lớn, nhũ tương, huyền phù dạng nước hoặc dầu, dung dịch dạng nước hoặc dầu, sản phẩm liều lớn dùng qua đường miệng, bột hoặc hạt dễ phân tán, các hỗn hợp trộn trước, xirô hoặc cồn ngọt, sản phẩm tan trong ruột hoặc bột nhão. Các chế phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và các chế phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều chất làm ngọt, chất làm đắng, chất tạo hương vị, chất màu và chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm hài hòa và dễ dùng về mặt dược phẩm.

Viên nén có thể chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acaxia, và các chất làm trơn chảy, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc chúng có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết để làm chậm sự tan rã và hấp thu trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra tác dụng được duy trì trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được dùng. Chúng cũng có thể được bao bằng kỹ thuật được mô tả trong patent Mỹ các số 4,256,108; 4,166,452; và 4,265,874 (tất cả được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn) để tạo ra viên nén trị liệu thẩm thấu để giải phóng có kiểm soát.

Các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng trơ dạng rắn, ví dụ, canxi cacbonat, canxi

phosphat hoặc kaolin. Viên nang cũng có thể là viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc dung môi có thể trộn lẫn như propylen glycol, PEG và etanol, hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu oliu.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng trong chế phẩm dạng viên nhai hoặc chế phẩm dạng viên nhai mềm như các chế phẩm được mô tả trong US 2013/0203692 A1, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7955632, tất cả các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các chế phẩm dùng trong thú y có thể ở dạng sản phẩm mềm để nhai ("sản phẩm nhai mềm") mà dễ dùng và chấp nhận được cho động vật. Ngoài (các) hoạt chất, sản phẩm nhai mềm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều các thành phần sau: dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, một hoặc nhiều chất độn, một hoặc nhiều chất kết dính, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, một hoặc nhiều chất làm ẩm, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy, một hoặc nhiều chất gây rã, một hoặc nhiều chất màu, một hoặc nhiều chất kháng vi sinh vật, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH và một hoặc nhiều chất tạo hương vị.

Các dung môi mà có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các cấp độ khác nhau của polyetylen glycol (PEG) lỏng bao gồm PEG 200, PEG 300, PEG 400 và PEG 540; propylen cacbonat; propylen glycol; triglyxerit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triglyxerit caprylic/capric, triglyxerit caprylic/capric/linoleic (*ví dụ,* MIGLYOL® 810 và 812, triglyxerit caprylic/capric/sucxinic, propylen glycol dicaprylat/dicaprat, và các chất tương tự; nước, dung dịch sorbitol, glyxerol caprylat/caprat và glyxerit được polyglycol hóa (GELUCIRE®), hoặc kết hợp của chúng.

Các chất độn khác nhau đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng viên nhai mềm theo sáng chế. Chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột ngô được gelatin hóa trước, protein đậu nành mịn, lõi ngô, và bột gluten cây ngô, và các chất tương tự. Theo một số phương án, tổ hợp hai hoặc nhiều chất độn có thể được sử dụng trong các chế phẩm này.

Các chất kết dính mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyvinylpyrolidon (*ví dụ,* povidon), polyvinylpyrolidon được liên kết chéo (crospovidon), polyetylen glycol thuộc các cấp độ khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 và thậm chí PEG 20.000, và các chất tương tự; các co-polyme của vinylpyrolidon và vinyl axetat (*ví dụ,*

copovidon) như sản phẩm được bán bởi BASF với tên thương mại Kollidon® VA 64 và các chất tương tự; tinh bột như tinh bột khoai tây, tinh bột sắn hoặc tinh bột ngô; mật đường, xirô ngô, mật ong, mật cây thích và đường thuộc các loại khác nhau; hoặc tổ hợp hai hoặc nhiều chất kết dính.

Các chất làm ẩm mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol (trong bản mô tả này còn được gọi là glyxerin), propylen glycol, rượu xetyl và glyxerol monostearat, và các chất tương tự. Polyetylen glycol thuộc các cấp độ khác nhau cũng có thể được sử dụng làm chất làm ẩm.

Các chất hoạt động bề mặt có thể có mặt trong chế phẩm để cải thiện khả năng hòa tan và hấp thu của chúng sau khi tiêu hóa. Các chất hoạt động bề mặt thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 10% (khối lượng/khối lượng - kl/kl), thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (kl/kl). Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxeryl monooleat, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, sorbitan este bao gồm sorbitan monooleat (Span® 20), rượu polyvinylic, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, *d*-α-tocopheryl polyetylen glycol 1000 sucxinat (TPGS), natri lauryl sulfat, các co-polyme của etylen oxit và propylen oxit (*ví dụ,* poloxame như LUTROL® F87 và các chất tương tự), các dẫn xuất polyetylen glycol dầu thầu dầu bao gồm polyoxyl 35 dầu thầu dầu (Cremophor® EL), polyoxyl 40 dầu thầu dầu được hydro hóa (Cremophor® RH 40), polyoxyl 60 dầu thầu dầu được hydro hóa (Cremophor® RH60); propylen glycol monolaurat (LAUROGLYCOL®); glyxerit este bao gồm glyxerol caprylat/caprat (CAPMUL® MCM), glyxerit được polyglycol hóa (GELUCIRE®), PEG 300 glyxerit caprylic/capric (Softigen® 767), PEG 400 glyxerit caprylic/capric (Labrasol®), PEG 300 lyxerit oleic (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 glyxerit linoleic (Labrafil® M-2125CS); polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat (PEG 400 monostearat), polyoxyl 40 stearat (PEG 1750 monostearat, và các chất tương tự.

Các sản phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần trơ khác như chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hoặc chất làm ổn định độ pH. Các thành phần này là đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế chế phẩm này. Các chất chống oxy hóa có thể được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế để ức chế sự thoái hóa của các hoạt chất. Các chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alpha tocopherol, axit ascorbic, ascrobyl palmitat, axit fumaric, axit malic, natri ascorbat, natri

metabisulfat, n-propyl galat, BHA (hydroxy anisol được butyl hóa), BHT (hydroxy toluen được butyl hóa) monothioglyxerol và các chất tương tự.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất làm trơn chảy và/hoặc chất trợ xử lý. Trong một số trường hợp, chất làm trơn chảy/chất trợ xử lý cũng có thể có vai trò như dung môi, và do đó, có một số trong số các thành phần của chế phẩm theo sáng chế có thể có chức năng kép. Chất làm trơn chảy/chất trợ xử lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol có các khoảng khối lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 (Dow Chemical) và PEG 4000, dầu ngô, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hóa (STEROTEX hoặc LUBRITAB), dầu lạc và/hoặc dầu thầu dầu.

Nhiều chất tạo hương vị có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế để cải thiện mùi vị của các sản phẩm dùng trong thú y qua đường miệng. Các chất tạo hương vị được ưu tiên là các chất không có nguồn gốc từ các nguồn động vật. Theo các phương án khác nhau, các thành phần tạo hương vị có nguồn gốc từ quả, thịt (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thịt lợn, thịt bò, thịt gà, cá, gia cầm, và các loại tương tự), thực vật, phomat, thịt lợn muối xông khói, phomat-thịt lợn muối xông khói và/hoặc các chất tạo hương vị nhân tạo có thể được sử dụng. Thành phần tạo hương vị thường được chọn dựa trên sự cân nhắc liên quan đến sinh vật mà sẽ tiêu hóa sản phẩm nhai mềm. Ví dụ, ngựa có thể thích thành phần hương vị táo hơn, trong khi chó có thể thích thành phần hương vị thịt hơn. Mặc dù các thành phần tạo hương vị có nguồn gốc từ các nguồn không phải động vật được ưu tiên, theo một số phương án, các hương vị tự nhiên chứa thịt bò hoặc chiết phẩm từ gan, v.v., có thể được sử dụng như hương vị thịt bò om nhân tạo, bột hương vị thịt bò, hương vị thịt bò nướng và hương vị thịt bò muối trong số các hương vị khác.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm có hoạt tính có thể được dùng thông qua liều thuốc lớn, và có thể được dùng tại chỗ hoặc qua đường miệng. Các sản phẩm liều lớn là các sản phẩm trong đó chế phẩm chứa chất lỏng theo sáng chế được dùng vào miệng hoặc họng của động vật, hoặc được rót lên trên da hoặc bộ lông của động vật.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu. 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 chất nhũ hóa thích hợp bao gồm các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, đậu nành, lexitin, và este hoặc este

một phần có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monoleat, và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất làm đắng, chất tạo hương vị, và/hoặc chất bảo quản.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng vi nhũ tương. Vi nhũ tương rất phù hợp làm chất dẫn mang lỏng. Vi nhũ tương là các hệ có bốn thành phần bao gồm pha nước, pha dầu, chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt. Chúng là chất lỏng trong mờ và đẳng hướng.

Các vi nhũ tương được hợp thành từ các hệ phân tán ổn định của các giọt nhỏ vi mô của pha nước trong pha dầu hoặc ngược lại của các giọt nhỏ vi mô của pha dầu trong pha nước. Kích thước của các giọt nhỏ vi mô này có thể nhỏ hơn 200 nm (1000 đến 100.000 nm đối với nhũ tương). Lớp phân cách có thể được hợp thành từ sự luân phiên của các phân tử có hoạt tính bề mặt (surface-active - SA) và các phân tử đồng có hoạt tính bề mặt (co-surface-active - Co-SA) mà, bằng cách làm giảm sức căng bề mặt, cho phép vi nhũ tương được tạo ra tự động.

Theo một phương án về pha dầu, pha dầu có thể được tạo ra từ dầu khoáng hoặc dầu thực vật, từ glyxerit không no được polyglycosyl hóa hoặc từ triglyxerit, hoặc theo cách khác, từ hỗn hợp của các hợp chất này. Theo một phương án về pha dầu, pha dầu có thể bao gồm triglyxerit; theo một phương án khác về pha dầu, triglyxerit là triglyxerit mạch trung bình, ví dụ, triglyxerit caprylic/capric có 8-10 nguyên tử cacbon. Theo một phương án khác, pha dầu có thể chiếm với lượng tính theo % thể tích/thể tích (v/v) nằm trong khoảng từ 2 đến 15%; nằm trong khoảng từ 7 đến 10%; và nằm trong khoảng từ 8 đến 9% v/v của vi nhũ tương.

Pha nước có thể bao gồm, ví dụ, nước hoặc các dẫn xuất glycol, như propylen glycol, glycol ete, polyetylen glycol hoặc glyxerol. Theo một phương án, glycol có thể là propylen glycol, dietylen glycol monoetyl ete, dipropylen glycol monoetyl ete hoặc hỗn hợp của chúng. Nói chung, pha nước sẽ chiếm tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 4% v/v trong vi nhũ tương.

Các chất hoạt động bề mặt cho vi nhũ tương có thể bao gồm dietylen glycol monoetyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, glyxerit được polyglycol hóa có 8-10 nguyên tử cacbon hoặc polyglyxeryl-6 dioleat. Ngoài các chất hoạt động bề mặt này, các chất đồng hoạt động bề mặt có thể bao gồm các rượu mạch ngắn, như etanol và propanol.

Một số hợp chất là có chung ba thành phần nêu trên, *tức là* pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt. Tuy nhiên, người thực hành sáng chế sẽ biết sử dụng các hợp chất khác nhau đối với mỗi thành phần của cùng một sản phẩm. Theo một phương án về lượng chất hoạt động bề mặt/chất đồng hoạt động bề mặt, tỷ lệ chất đồng hoạt động bề mặt và chất hoạt động bề mặt sẽ nằm trong khoảng từ 1/7 đến 1/2. Theo một phương án khác về lượng chất đồng hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt sẽ chiếm với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 75% v/v và chất đồng hoạt động bề mặt sẽ chiếm với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 55% v/v trong vi nhũ tương.

Huyền phù dạng dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc, dầu oliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ, sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetyl. Chất làm ngọt như sucroza, sacarin hoặc aspartam, chất làm đắng, và chất tạo hương vị có thể được bổ sung vào để thu được chế phẩm dùng qua đường miệng dễ dùng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic, hoặc các chất bảo quản khác đã biết.

Huyền phù dạng nước có thể chứa hoạt chất được trộn lẫn với các tá dược thích hợp để sản xuất huyền phù dạng nước. Các tá dược như vậy bao gồm chất tạo huyền phù, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxy-propylmetylxenluloza, natri alginat, polvinylpyrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia; chất phân tán hoặc thấm ướt bao gồm phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadecaetylenoxyxetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit, với este một phần có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù dạng nước này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl, hoặc n-propyl, p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị, và một hoặc nhiều chất làm ngọt và/hoặc chất làm đắng, như các chất được nêu trên đây.

Bột dễ phân tán và hạt thích hợp để bào chế huyền phù dạng nước bằng cách bổ sung nước có thể chứa hoạt chất được trộn với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất phân tán hoặc thấm ướt và

các chất tạo huyền phù thích hợp được nêu làm ví dụ bởi các chất đã nêu trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ, chất làm ngọt, làm đắng, tạo hương vị và chất màu, cũng có thể có mặt.

Xirô và cồn ngọt có thể được bào chế với chất làm ngọt, ví dụ, glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các sản phẩm như vậy cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, (các) chất tạo hương vị và/hoặc (các) chất màu.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm này có thể ở dạng bột nhão. Các ví dụ về các phương án ở dạng bột nhão bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chế phẩm được mô tả trong patent Mỹ các số 6,787,342 và 7,001,889 (mỗi tài liệu được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Ngoài các hợp chất theo sáng chế, bột nhão có thể còn chứa silic dioxit được hun khói; chất điều chỉnh độ nhớt; chất mang; tùy ý, chất hấp thu; và tùy ý, chất màu, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, hoặc chất bảo quản.

Theo một phương án về sản phẩm, sản phẩm này có thể là bột nhão chứa các hợp chất theo sáng chế, silic dioxit được hun khói, chất điều chỉnh độ nhớt, chất hấp thu, chất màu; và chất mang ưa nước mà là triaxetin, monoglyxerit, diglyxerit, hoặc triglyxerit.

Bột nhão cũng có thể chứa chất điều chỉnh độ nhớt. Chất điều chỉnh độ nhớt thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600; monoetanolamin, trietanolamin, glyxerol, propylen glycol, polyoxyetylen (20) sorbitan mono-oleat (polysorbat 80 hoặc Tween 80), hoặc poloxame (*ví dụ*, Pluronic L 81); chất hấp thu như magie cacbonat, canxi cacbonat, tinh bột, và xenluloza và các dẫn xuất của nó; và chất màu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, titan dioxit, sắt oxit, hoặc FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

Theo một số phương án, các chế phẩm này có thể ở dạng huyền phù vô trùng để tiêm dạng nước hoặc dầu. Huyền phù này có thể được bào chế theo giải pháp đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp đã nêu trên. Chế phẩm vô trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butan diol. Các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được dùng bao gồm nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Các đồng dung môi như etanol, propylen glycol, glyxerol

formal hoặc polyetylen glycol cũng có thể được sử dụng. Các chất bảo quản, như phenol hoặc rượu benzylic, có thể được sử dụng.

Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng có thể được sử dụng thông thường làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong các chế phẩm để tiêm.

Các sản phẩm dùng tại chỗ, trên da và dưới da có thể bao gồm, ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế, nhũ tương, kem, thuốc mỡ, gel, bột nhão, bột, dầu gội, sản phẩm dạng rót lên trên, sản phẩm dùng ngay, dung dịch và huyền phù dạng chấm lên trên, nhúng và phun xịt. Ứng dụng dùng tại chỗ của hợp chất theo sáng chế hoặc của chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế trong số (các) hoạt chất trong đó, ở dạng chế phẩm chấm lên trên, phun lên trên hoặc rót lên trên, có thể cho phép chế phẩm theo sáng chế được hấp thu qua da để đạt được mức độ toàn thân, được phân bố thông qua các tuyến bã nhờn hoặc trên bề mặt của da đạt được mức độ trong toàn bộ bộ lông. Khi hợp chất này được phân bố thông qua các tuyến bã nhờn, chúng có thể tác động như kho chứa, nhờ đó có thể có tác dụng kéo dài (lên đến vài tháng). Các sản phẩm dạng chấm lên trên thường được đưa vào vùng xác định mà được dùng để chỉ một diện tích chứ không phải là toàn bộ động vật. Theo một phương án, vị trí này có thể là giữa các vai. Theo một phương án khác, nó có thể là một vệt, *ví dụ,* vệt từ đầu đến đuôi của động vật.

Sản phẩm dạng rót lên trên được mô tả trong patent Mỹ số 6,010,710, cũng được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Một cách có lợi, sản phẩm dạng rót lên trên có thể có dạng dầu, và nói chung chứa chất pha loãng hoặc chất dẫn và cả dung môi (*ví dụ,* dung môi hữu cơ) cho hoạt chất nếu hoạt chất đó không hòa tan trong chất pha loãng.

Dung môi hữu cơ mà có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyltributyl xitrat, este của axit béo như dimetyl este, diisobutyl adipat, axeton, axetonitril, rượu benzylic, rượu etylic, butyl diglycol, dimetylaxetamit, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, dipropylen glycol n-butyl ete, etanol, isopropanol, metanol, etylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monometyl ete, monometylaxetamit, dipropylen glycol monometyl ete, polyoxyetylen glycol lỏng, propylen glycol, 2-pyrolidon (*ví dụ,* N-metylpyrolidon), dietylen glycol monoetyl ete, etylen glycol, triaxetin, este có 1-10 nguyên tử cacbon của các axit carboxylic như

butyl hoặc octyl axetat, và dietyl phtalat, hoặc hỗn hợp gồm ít nhất hai trong số các dung môi này.

Dung môi này sẽ được sử dụng theo tỷ lệ với nồng độ của hoạt chất và khả năng hòa tan của nó trong dung môi này. Sẽ cần phải cố gắng để có thể tích có thể thấp nhất. Chất dẫn chiếm lượng còn lại đủ đến 100%.

Chất dẫn hoặc chất pha loãng đối với các sản phẩm này có thể bao gồm dimetyl sulfoxit (DMSO), các dẫn xuất glycol như propylen glycol, glycol ete, polyetylen glycol hoặc glyxerol. Để làm chất dẫn hoặc chất pha loãng, cũng có thể kể đến các dầu thực vật như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu đậu nành, dầu lạc, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu bông, dầu oliu, dầu hạt nho, dầu hướng dương, v.v.; các dầu khoáng như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu trắng, parafin, silicon, v.v.; các hydrocacbon béo hoặc vòng hoặc chất khác, ví dụ, các triglyxerit mạch trung bình (như có 8 đến 12 nguyên tử cacbon) .

Theo một phương án khác của sáng chế, chất làm mềm và/hoặc phân tán và/hoặc tạo màng mỏng có thể được bổ sung vào. Theo một phương án, chất làm mềm và/hoặc phân tán và/hoặc tạo màng mỏng có thể là:

(a) polyvinylpyrolidon, rượu polyvinylic, copolyme của vinyl axetat và vinylpyrolidon, polyetylen glycol, rượu benzylic, manitol, glyxerol, sorbitol, sorbitan este được polyoxyetylen hóa; lexitin, natri carboxymetylxenluloza, dầu silicon, dầu polydiorganosiloxan (như dầu polydimetylsiloxan (PDMS)), ví dụ, dầu chứa các chức silanol, hoặc dầu 45V2,

(b) các chất hoạt động bề mặt anion như kiềm stearat, natri, kali hoặc amoni stearat; canxi stearat, trietanolamin stearat; natri abietat; alkyl sulphat (*ví dụ,* natri lauryl sulphat và natri xetyl sulphat); natri dodexylbenzensulphonat, natri dioctylsulphosucxinat; các axit béo (*ví dụ,* các axit béo có nguồn gốc từ dầu dừa),

(c) các chất hoạt động bề mặt cation bao gồm các muối amoni bậc bốn tan được trong nước có công thức $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- trong đó các gốc R là các gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa và Y^- là anion của axit mạnh như halogenua, sulphat và sulphonat anion; xetyltrimetylamoni bromua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation mà có thể được sử dụng,

(d) các muối amin có công thức N^+ HR'R''R''' trong đó các gốc R là các gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa ; octadexylamin hydroclorua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation mà có thể được sử dụng,

(e) các chất hoạt động bề mặt không ion hóa như sorbitan este, mà tùy ý được polyoxyetylen hóa (*ví dụ,* polysorbat 80), alkyl ete được polyoxyetylen hóa; rượu béo được polyoxypropyl hóa như polyoxypropylen-styrol ete; polyetylen glycol stearat, các dẫn xuất được polyoxyetylen hóa của dầu thầu dầu, polyglyxerol este, rượu béo được polyoxyetylen hóa, axit béo được polyoxyetylen hóa, copolyme của etylen oxit và propylen oxit,

(f) các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như các hợp chất lauryl được thế của betain; hoặc

(g) hỗn hợp của ít nhất hai trong số các chất này.

Theo một phương án về lượng chất làm mềm, chất làm mềm được dùng có thể chiếm tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% hoặc 0,25 đến 5%, thể tích. Theo một phương án khác, chất làm mềm được sử dụng có thể chiếm tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 30%, nằm trong khoảng từ 1% đến 30%, nằm trong khoảng từ 1% đến 20%, hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 20% thể tích.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm này có thể ở dạng dung dịch dùng ngay như được mô tả trong patent Mỹ số 6,395,765, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Ngoài các hợp chất theo sáng chế, dung dịch dùng ngay này có thể chứa chất ức chế sự kết tinh và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, nước có thể được bao gồm cùng với dung môi hữu cơ.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, các chế phẩm này có thể chứa chất ức chế sự kết tinh với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50% (khối lượng/thể tích -kl/tt) hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 40% (kl/tt) tính theo tổng khối lượng của sản phẩm. Theo các phương án khác, lượng chất ức chế sự kết tinh trong các sản phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 30%, nằm trong khoảng từ 5% đến 20%, nằm trong khoảng từ 1% đến 15%, hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (kl/kl). Loại chất ức chế sự kết tinh được dùng trong các sản phẩm theo sáng chế không bị giới hạn miễn là nó có chức năng ức chế sự kết tinh của các chất có hoạt tính hoặc không có hoạt tính ra khỏi sản phẩm. Ví dụ, theo các phương án nhất định của sáng chế, dung môi hoặc đồng dung môi của sản phẩm cũng có thể có chức năng như chất ức chế sự kết tinh nếu nó ức chế một cách đầy đủ sự tạo ra các tinh thể theo thời gian khi sản phẩm này được dùng.

Các chất ức chế sự kết tinh mà hữu ích đối với sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

(a) polyvinylpyrolidon, rượu polyvinylic, copolyme của vinyl axetat và vinylpyrolidon, polyetylen glycol, rượu benzylic, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit, 2-pyrolidon, N-metylpyrolidon, manitol, glyxerol, sorbitol hoặc các este được polyoxyetylen hóa của sorbitan; lexitin hoặc natri carboxymetylxenluloza; hoặc các dẫn xuất acrylic, như các acrylat hoặc metacrylat hoặc các polyme hoặc copolyme của chúng, polyetylenglycol (PEG) hoặc các polyme chứa các polyetylenglycol, như glycofurol và các chất tương tự, và các chất khác;

(b) các chất hoạt động bề mặt anion, như kiềm stearat (*ví dụ,* natri, kali hoặc amoni stearat); canxi stearat hoặc trietanolamin stearat; natri abietate; alkyl sulphat, mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri lauryl sulphat và natri xetyl sulphat; natri dodexylbenzensulphonat hoặc natri dioctyl sulphosucxinat; hoặc các axit béo (*ví dụ,* dầu dừa);

(c) các chất hoạt động bề mặt cation, như các muối amoni bậc bốn tan được trong nước có công thức $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, trong đó các gốc R là các gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa giống hoặc khác nhau và Y^- là anion của axit mạnh, như halogenua, sulphat và sulphonat anion; xetyltrimetylamoni bromua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation mà có thể được sử dụng;

(d) các muối amin có công thức $N^+HR'R''R'''$, trong đó các gốc R là các gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa giống hoặc khác nhau; octadexylamin hydroclorua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation mà có thể được sử dụng;

(e) các chất hoạt động bề mặt không ion hóa, như este tùy ý được polyoxyetylen hóa của sorbitan, *ví dụ,* polysorbat 80, hoặc alkyl ete được polyoxyetylen hóa; polyetylen glycol stearat, các dẫn xuất được polyoxyetylen hóa của dầu thầu dầu, polyglyxerol este, rượu béo được polyoxyetylen hóa, axit béo được polyoxyetylen hóa hoặc copolyme của etylen oxit và của propylen oxit;

(f) các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như các hợp chất lauryl được thế của betain;

(g) hỗn hợp của ít nhất hai trong số các hợp chất được liệt kê trong các mục (a)-(f) nêu trên; hoặc

(h) dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi mà ức chế sự tạo ra các tinh thể hoặc chất rắn vô định hình sau khi sản phẩm này được dùng.

Theo một phương án về chất ức chế sự kết tinh, cặp chất ức chế sự kết tinh sẽ được sử dụng. Các cặp này bao gồm, ví dụ, kết hợp của chất tạo màng mỏng thuộc loại polyme và của chất hoạt động bề mặt. Các chất này sẽ được chọn từ các hợp chất nêu trên làm chất ức chế sự kết tinh.

Theo một số phương án, (các) dung môi hữu cơ có thể có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 10 đến 35 hoặc nằm trong khoảng từ 20 đến 30. Theo các phương án khác, dung môi hữu cơ này có thể có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 10 đến 40 hoặc nằm trong khoảng từ 20 đến 30. Hàm lượng của dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi này trong toàn bộ chế phẩm không bị giới hạn và sẽ có mặt với lượng đủ để hòa tan các thành phần mong muốn đến nồng độ mong muốn. Như đã được mô tả trên đây, dung môi hữu cơ này cũng có thể có chức năng như chất ức chế sự kết tinh trong sản phẩm này.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều dung môi hữu cơ có thể có điểm sôi dưới khoảng 100°C, hoặc dưới khoảng 80°C. Theo các phương án khác, (các) dung môi hữu cơ có thể có điểm sôi dưới khoảng 300°C, dưới khoảng 250°C, dưới khoảng 230°C, dưới khoảng 210° C hoặc dưới khoảng 200°C.

Theo một số phương án trong đó có hỗn hợp các dung môi, *tức là* dung môi và đồng dung môi, các dung môi này có thể có mặt trong chế phẩm với tỷ lệ khối lượng/khối lượng (kl/kl) nằm trong khoảng từ 1/50 đến 1/1. Thông thường, các dung môi sẽ chiếm tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1/30 đến 1/1, nằm trong khoảng từ 1/20 đến 1/1, hoặc nằm trong khoảng từ 1/15 đến 1/1 khối lượng. Tốt hơn là, hai dung môi sẽ có mặt với tỷ lệ khối lượng/khối lượng nằm trong khoảng từ 1/15 đến 1/2. Theo một số phương án, ít nhất một trong số các dung môi có mặt có thể tác động dưới dạng để cải thiện độ hòa tan của hoạt chất hoặc dưới dạng chất thúc đẩy làm khô. Theo các phương án cụ thể, ít nhất một trong số các dung môi này sẽ có thể trộn lẫn được với nước.

Sản phẩm này cũng có thể chứa chất chống oxy hóa được dự định để ức chế sự oxy hóa trong không khí, chất này có thể có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1% (kl/tt), nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1%, hoặc nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05%.

Theo một phương án về chất tạo màng mỏng, các chất này thuộc loại polyme mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các cấp độ khác nhau của

polyvinylpyrolidon, rượu polyvinylic, và các copolyme của vinyl axetat và của vinylpyrolidon.

Theo một phương án về các chất hoạt động bề mặt, các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất là các chất hoạt động bề mặt không ion hóa; theo một phương án khác về các chất hoạt động bề mặt, chất này là các este được polyoxyetylen hóa của sorbitan và theo một phương án khác nữa về chất hoạt động bề mặt, các chất này bao gồm các cấp độ khác nhau của polysorbat, ví dụ, polysorbat 80.

Theo một phương án khác của sáng chế, chất tạo màng mỏng và chất hoạt động bề mặt có thể được kết hợp với các lượng tương đương hoặc bằng nhau trong giới hạn của tổng lượng chất ức chế sự kết tinh được nêu ở đâu đó trong bản mô tả.

Chất ức chế sự kết tinh ức chế sự tạo ra các tinh thể trên bộ lông, và cải thiện sự duy trì bề ngoài thẩm mỹ của da hoặc bộ lông; tức là không có xu hướng bết dính hoặc xu hướng bề ngoài bết dính, mặc dù nồng độ cao của hoạt chất. Các chất không phải là các chất được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng làm các chất ức chế sự kết tinh theo sáng chế. Theo một phương án, hiệu quả của chất ức chế sự kết tinh có thể được minh họa bằng cách thử nghiệm mà theo đó 0,3 ml dung dịch chứa 10% (kl/tt) hoạt chất trong dung môi thích hợp như được xác định trên đây, và 10% (kl/tt) hợp chất tác động như chất ức chế sự kết tinh được đặt lên trên phiến kính ở nhiệt độ 20°C trong 24 giờ, sau đó, ít hơn 10 tinh thể, tốt hơn là 0 tinh thể, được thấy bằng mắt thường trên phiến kính.

Theo một phương án về các chất chống oxy hóa, các chất này là các chất thông thường trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, axit ascorbic, natri metabisulphit, propyl galat, natri thiosulphat hoặc hỗn hợp của ít nhất hai chất có đặc tính chống oxy hóa.

Các chất bổ trợ cho sản phẩm được nêu trên là đã biết đối với người thực hành sáng chế trong lĩnh vực này và có thể mua được trên thị trường hoặc thông qua các kỹ thuật đã biết. Các chế phẩm đặc này nói chung được bào chế đơn giản bằng cách trộn các thành phần như được xác định trên đây; một cách có lợi, điểm khởi đầu là trộn hoạt chất trong dung môi chủ yếu và sau đó, các thành phần hoặc các chất bổ trợ khác được bổ sung vào.

Thể tích của sản phẩm được dùng sẽ phụ thuộc vào loại động vật và kích thước của động vật đó cũng như nồng độ của sản phẩm và hiệu lực của các hoạt chất. Theo

một phương án, lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 ml sản phẩm có thể được dùng cho động vật. Theo phương án khác về thể tích, thể tích này có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 ml, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 ml, nằm trong khoảng từ 0,5 ml đến 10 ml, hoặc nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3 ml.

Theo một phương án khác của sáng chế, việc dùng sản phẩm chấm lên trên theo sáng chế cũng có thể tạo ra hiệu quả kéo dài và phổ rộng khi dung dịch này được dùng cho động vật có vú hoặc chim. Các sản phẩm chấm lên trên để dùng tại chỗ là dung dịch, huyền phù, vi nhũ tương hoặc nhũ tương đặc để dùng ngắt quãng lên một vị trí trên động vật, nói chung là giữa hai vai (dung dịch thuộc loại chấm lên trên).

Đối với các sản phẩm chấm lên trên, chất mang có thể là chất dẫn mang lỏng như được mô tả trong patent Mỹ số 6,426,333 (được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn), mà theo một phương án về sản phẩm chấm lên trên có thể bao gồm dung môi hoặc hỗn hợp dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axeton, rượu béo như metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, xyclopentanol, xyclohexanol, etylen glycol, propylen glycol và các chất tương tự; rượu thơm như phenol, cresol, naphthol, rượu benzylic và các chất tương tự; axetonitril, butyl diglycol, amit hữu cơ như dimetylaxetamit, dimetylformamit, monometylaxetamit, 2-pyrolidon, N-metylpyrolidon, vinylpyrolidon và các chất tương tự; propylen hoặc etylen cacbonat, dimetylsulfoxit (DMSO), glycol polyme hoặc ete của nó, như polyetylen glycol (PEG) thuộc các cấp độ khác nhau, các polypropylen glycol thuộc các cấp độ khác nhau, dipropylen glycol n-butyl ete, etylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monometyl ete, dipropylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, etylen glycol, dietyl phtalat este của axit béo, như dietyl este hoặc diisobutyl adipat, hoặc hỗn hợp gồm ít nhất hai trong số các dung môi này.

Chất dẫn mang lỏng có thể tùy ý chứa chất ức chế sự kết tinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được mô tả trong các mục (a) đến (h) trên đây, hoặc hợp chất mà có thể tác động như cả dung môi và chất ức chế sự kết tinh (như được xác định trên đây), hoặc hỗn hợp của các chất ức chế sự kết tinh này.

Các sản phẩm chấm lên trên có thể được bào chế bằng cách hòa tan các hoạt chất trong chất dẫn dược dụng hoặc dùng trong thú y. Theo cách khác, sản phẩm chấm lên trên có thể được bào chế bằng cách tạo nang của hoạt chất để lưu lại cặn của chất trị liệu trên bề mặt của động vật. Các sản phẩm này sẽ thay đổi theo khối lượng của

chất trị liệu trong kết hợp tuỳ thuộc vào loài động vật chủ cần điều trị, mức độ nghiêm trọng và loại bệnh nhiễm trùng và thể trọng của vật chủ.

Các dược phẩm dạng liều thường có thể chứa trong khoảng từ 0,1 mg đến 5 g. Theo các phương án khác, dược phẩm dạng liều này có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg đến 5 g. Theo một phương án về dược phẩm dạng liều, dược phẩm dạng liều này có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg đến 500 mg, thường là khoảng 25 mg, khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 200 mg, khoảng 300 mg, khoảng 400 mg, khoảng 500 mg, khoảng 600 mg, khoảng 800 mg, hoặc khoảng 1000 mg.

Theo một phương án của sáng chế, hoạt chất có thể có mặt trong sản phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% khối lượng/thể tích. Theo một phương án khác của sáng chế, hoạt chất có thể có mặt trong sản phẩm với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% khối lượng/thể tích. Theo một phương án khác nữa của sáng chế, hoạt chất có thể có mặt trong sản phẩm với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,25 đến 1,5% khối lượng/thể tích. Theo một phương án khác nữa của sáng chế, hoạt chất có thể có mặt trong sản phẩm với nồng độ khoảng 1% khối lượng/thể tích.

II. Phương pháp điều trị:

Như đã được mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (I) có hiệu quả chống vật nội ký sinh và có thể được sử dụng để điều trị và phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng ở trong hoặc trên động vật. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm vật nội ký sinh trong hoặc trên động vật (*ví dụ,* động vật có vú hoặc chim) bao gồm việc cho động vật này dùng hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, hoặc chế phẩm theo sáng chế, với lượng có hiệu quả trừ vật nội ký sinh.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể có hiệu quả chống vật ngoại ký sinh và có thể được sử dụng để điều trị và phòng ngừa bệnh lây nhiễm vật ngoại ký sinh trên động vật. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lây nhiễm vật ngoại ký sinh trên động vật (*ví dụ,* động vật có vú hoặc chim) bao gồm việc cho động vật này dùng hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, hoặc chế phẩm theo sáng chế, với lượng có hiệu quả trừ vật ngoại ký sinh.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm vật nội ký sinh và bệnh lây nhiễm vật ngoại ký sinh trong và trên

động vật, bao gồm việc cho động vật này dùng chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) với lượng có hiệu quả kết hợp với ít nhất là hoạt chất thứ hai, hoặc các muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, với lượng có hiệu quả.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, phương pháp được mô tả để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lây nhiễm ký sinh trùng ở một vị trí, mà bao gồm việc dùng hoặc đưa vào vị trí này hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được chấp nhận dùng trong thú y của nó, với lượng có hiệu quả diệt ký sinh trùng. Về các ứng dụng đối với sức khỏe động vật, "vị trí" được dự định có nghĩa là nơi sống, nơi sinh đẻ, diện tích, nguyên liệu hoặc môi trường trong đó ký sinh trùng phát triển hoặc có thể phát triển, ngoại trừ trong hoặc trên động vật.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp và việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để phòng trừ loài gây hại ở thực vật và cây trồng hoặc để bảo vệ các cấu trúc chứa gỗ.

Động vật có vú mà có thể được điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, mèo, chó, gia súc, gà, bò, bò rừng bizon, hươu nai, dê, ngựa, lạc đà không bướu, lạc đà, lợn, cừu và bò Tây Tạng. Theo một phương án của sáng chế, động vật có vú được điều trị là người, mèo hoặc chó.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) có hiệu lực nổi trội chống vật nội ký sinh, và đặc biệt là chống vật nội ký sinh mà kháng với các hoạt chất thuộc nhóm lacton vòng lớn. Theo một phương án, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có hiệu quả để phòng trừ *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* và *Trichostrongylus colubriformis* trong động vật có vú hoặc chim.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh lây nhiễm hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật, bao gồm việc cho động vật cần điều trị dùng hợp chất trừ giun sán theo sáng chế với lượng có hiệu quả kết hợp với các chất hoạt hóa thụ thể GABA của động vật không xương sống bao gồm avermectin hoặc milbemycin, với lượng có hiệu quả. Các avermectin mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimadectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, và selamectin. Các hợp chất milbemycin mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemycin D, moxidectin và nemadectin. Các dẫn xuất 5-oxo và 5-oxim của các avermectin và milbemycin này cũng được bao gồm .

Theo một phương án, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm vật nội ký sinh của các ký sinh trùng sau: *Anaplocephala (Anoplocephala)*, *Ancylostoma, Necator, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomum, Cylicocyclus, Cylicodontophorus, Cylicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parascaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Triodontophorus, Uncinaria, Wuchereria,* và các kết hợp của chúng.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm do *Dirofilaria immitis* gây ra. Các hợp chất có công thức (I) đã được tìm thấy là có hiệu quả cao chống ấu trùng thời kỳ phôi thai và ấu trùng L4 của D. immitis. Do đó, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để bảo vệ các động vật khỏi bệnh giun tim đang phát triển bằng cách tiêu diệt *D. immitis* ở các giai đoạn chưa trưởng thành trước khi chúng có thể phát triển thành giun trưởng thành. Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) và chế phẩm chứa các hợp chất này có thể được sử dụng để phòng ngừa sự phát triển của bệnh giun tim bằng cách tiêu diệt *D. immitis* ở các giai đoạn chưa trưởng thành mà kháng với các lacton vòng lớn. Theo một phương án khác, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm do *Dirofilaria repens* hoặc *Dirofilaria hongkongensis* gây ra.

Theo một phương án khác của sáng chế, ký sinh trùng này là *Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus* và các kết hợp của chúng.

Theo một phương án khác về việc điều trị chống cả vật nội ký sinh và vật ngoại ký sinh khi được kết hợp với chất diệt vật ngoại ký sinh, vật ngoại ký sinh này là một hoặc nhiều côn trùng hoặc động vật thuộc lớp nhện bao gồm loài thuộc các chi *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Amblyomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes,* và *Felicola*.

Theo một phương án khác về việc điều trị chống vật ngoại ký sinh, vật ngoại ký sinh này thuộc các chi *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes* và/hoặc *Boophilus*. Các vật ngoại ký sinh được điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ chét, bét, ve, muỗi, ruồi, rận, ruồi xanh và kết hợp của chúng. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ mèo và chó (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* và các loài tương tự), bét (*Rhipicephalus spp., Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma spp.* và các loài tương tự), và ve (*Demodex spp., Sarcoptes spp., Otodectes spp.* và các loài tương tự), rận (*Trichodectes spp., Cheyletiella spp., Linognathus spp.,* và các loài tương tự), muỗi (*Aedes spp., Culex spp., Anopheles spp.,* và các loài tương tự) và ruồi (*Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp., và các loài tương tự). Theo một phương án khác nữa về việc điều trị chống vật ngoại ký sinh, vật ngoại ký sinh này là bọ chét và/hoặc bét.

Các ví dụ bổ sung về vật ngoại ký sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chi bét *Boophilus*, đặc biệt là loài *microplus* (bét gia súc), *decoloratus* và *annulatus;* bệnh dòi như *Dermatobia hominis* (đã biết là Berne ở Brazil) và *Cochliomyia hominivorax* (nhặng xanh); bệnh dòi ở cừu như *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (đã biết là cuộc tấn công của ruồi xanh (blowfly strike) ở Úc, Niu Di Lân và Nam Phi). Ruồi có nghĩa chính xác là loài mà con trưởng thành của nó tạo thành ký sinh trùng, như *Haematobia irritans* (ruồi sừng); rận như *Linognathus vitulorum*, v.v.; và ve như *Sarcoptes scabiei* và *Psoroptes ovis*. Danh sách trên là không toàn diện và các vật ngoại ký sinh khác là đã biết trong lĩnh vực này mà có hại đối với các động vật và người. Các loài này bao gồm, ví dụ, ấu trùng hai cánh đang di chuyển.

Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế là thích hợp để phòng trừ các loài gây hại như côn trùng được chọn từ nhóm bao gồm *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* và kết hợp của chúng.

Giun tròn ký sinh trên thực vật bao gồm, ví dụ, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Ngoài ra, có hoặc không có các chất trừ vật gây hại khác được bổ sung vào

chế phẩm này, sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các loài gây hại khác mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loài gây hại:

(1) từ bộ Chân đều Isopoda, ví dụ, *Oniscus asellus, Armadillidium vulgare* và *Porcellio scaber;*

(2) từ bộ Chân kép Diplopoda, ví dụ, *Blaniulus guttulatus;*

(3) từ bộ Chân môi Chilopoda, ví dụ, *Geophilus carpophagus* và *Scutigera* spp.;

(4) từ bộ Rết tơ Symphyla, ví dụ, *Scutigerella immaculata;*

(5) từ bộ Ba đuôi Thysanura, ví dụ, *Lepisma saccharina;*

(6) từ bộ Đuôi bật Collembola, ví dụ, *Onychiurus armatus;*

(7) từ bộ Gián Blattaria, ví dụ, *Blatta orientalis, Periplaneta americana, Leucophaea maderae* và *Blattella germanica*;

(8) từ bộ Cánh màng Hymenoptera, ví dụ, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* và *Vespa* spp.;

(9) từ bộ Bọ chét Siphonaptera, ví dụ, *Xenopsylla cheopis* và *Ceratophyllus* spp.;

(10) từ bộ Chấy rận Anoplura (Phthiraptera), ví dụ, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) từ lớp Hình nhện Arachnida, ví dụ, *Acarus* siro, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici.*;

(12) từ lớp Hai mảnh vỏ Bivalva, ví dụ, *Dreissena* spp.;

(13) từ bộ Cánh cứng Coleoptera, ví dụ, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp.,

Cryptorhynchus lapathi, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) từ bộ Côn trùng hai cánh Diptera, ví dụ, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) từ lớp Chân mềm thân bụng Gastropoda, ví dụ, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) từ lớp giun sán, ví dụ, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp, *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongulus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongulus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.;

(17) từ bộ Cánh khác Heteroptera, ví dụ, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) từ bộ Cánh giống Homoptera, ví dụ, *Acyrthosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysii*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp.,

Unaspis spp., *Viteus vitifolii*.;

(19) từ bộ Cánh đều Isoptera, ví dụ, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) từ bộ Cánh vảy Lepidoptera, ví dụ, *Acronicta major, Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, Ephestia *kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) từ bộ Cánh thẳng Orthoptera, ví dụ, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

(22) từ bộ Cánh tơ Thysanoptera, ví dụ, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) từ lớp Động vật nguyên sinh Protozoa, ví dụ, *Eimeria* spp.

Trong mỗi phương án của sáng chế, các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được ứng dụng chống một loài gây hại hoặc kết hợp của chúng.

III. Hỗn hợp với các hoạt chất khác

Theo một phương án khác, chế phẩm chứa các depsipeptit vòng có công thức (I) cũng có thể chứa các chất trị liệu dùng trong thú y khác. Các dược chất dùng trong thú y mà có thể được bao gồm trong các chế phẩm theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực này (xem *ví dụ, Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) or *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005)) và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acarbose, acepromazine maleat, acetaminophen, acetazolamide, acetazolamide natri, axit axetic, axit

acetohydroxamic, axetylxystein, acitretin, acyclovir, albendazole, albuterol sulfat, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadine, amikacin sulfat, axit aminocaproic, aminopentamit hydro sulfat, aminophyllin/theophyllin, amiodarone, amitriptyline, amlodipine besylat, amoni clorua, amoni molybdenat, amoxicillin, clavulanat kali, amphotericin B desoxycholat, amphotericin B trên cơ sở lipit, ampicillin, amprolium, antacids (dùng qua đường miệng), antivenin, apomorphione, apramycin sulfat, axit ascorbic, asparaginaza, aspiring, atenolol, atipamezole, atracurium besylat, atropin sulfat, aurnofin, aurothioglucose, azaperone, azathioprine, azithromycin, baclofen, các barbituate, benazepril, betamethasone, bethanechol clorua, bisacodyl, bismut subsalixylat, bleomycin sulfat, boldenone undexylenat, bromua, bromocriptin mesylat, budenoside, buprenorphin, buspirone, busulfan, butorphanol tartrat, cabergoline, calcitonin cá hồi, calcitrol, muối canxi, captopril, carbenicillin indanyl natri, carbimazole, carboplatin, carnitin, carprofen, carvedilol, cefadroxil, cefazolin natri, cefixim, clorsulon, cefoperazone natri, cefotaxime natri, cefotetan dinatri, cefoxitin natri, cefpodoxime proxetil, ceftazidime, ceftiofur natri, ceftiofur, ceftiaxone natri, cephalexin, cephalosporins, cephapirin, than (được hoạt hóa), chlorambucil, chloramphenicol, chlordiazepoxide, chlordiazepoxide +/- clidinium bromua, chlorothiazide, clopheniramin maleat, chlorpromazine, chlorpropamide, chlortetracycline, chorionic gonadotropin (HCG), crom, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, muối xitrat, clarithromycin, clemastine fumarat, clenbuterol, clindamycin, clofazimine, clomipramine, claonazepam, clonidine, cloprostenol natri, clorazepate dikali, clorsulon, cloxacillin, codein phosphat, colchixin, corticotropin (ACTH), cosyntropin, xyclophosphamit, xyclosporin, cyproheptadine, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin/actinomycin D, dalteparin natri, danazol, dantrolene natri, dapsone, decoquinate, deferoxamine mesylat, deracoxib, deslorelin axetat, desmopressin axetat, desoxycorticosterone pivalat, detomidine, dexametason, dexpanthenol, dexraazoxane, dextran, diazepam, diazoxide (dùng qua đường miệng), dichlorphenamide, diclofenac natri, dicloxacillin, dietylcarbamazin xitrat, diethylstilbestrol (DES), difloxacin, digoxin, dihydrotachysterol (DHT), diltiazem, dimenhydrinate, dimercaprol/BAL, dimetyl sulfoxit, dinoprost trometamin, diphenylhydramin, disopyramide phosphat, dobutamine, docusate/DSS, dolasetron mesylat, domperidone, dopamin, doramectin, doxapram, doxepin, doxorubicin, doxycycline, edetat canxi dinatri.canxi EDTA,

edrophonium clorua, enalapril/enalaprilat, enoxaparin natri, enrofloxacin, ephedrin sulfat, epinephrin, epoetin/erythropoietin, eprinomectin, epsiprantel, erythromycin, esmolol, estradiol cypionate, axit etacrynic/etacrynat natri, etanol (rượu), etidronate natri, etodolac, etomidate, các chất làm chết không đau đớn w/pentobarbital, famotidine, các axit béo (thiết yếu/omega), felbamate, fentanyl, sắt sulfat, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazole, flucytosine, fludrocortisone axetat, flumazenil, flumethasone, flunixin meglumin, flouraxil (5-FU), fluoxetin, fluticasone propionat, fluvoxamine maleat, fomepizole (4-MP), furazolidone, furosemide, gabapentin, gemcitabine, gentamicin sulfat, glimepiride, glipizide, glucagon, các chất glucocorticoit, glucosamin/chondroitin sulfat, glutamin, glyburide, glyxerin (dùng qua đường miệng), glycopyrolat, gonadorelin, grisseofulvin, guaifenesin, halotan, hemoglobin glutamer-200 (OXYGLOBIN®®), heparin, hetastarch, hyaluronat natri, hydrazalin, hydroclothiazit, hydrocodon bitartrat, hydrocortison, hydromorphon, hydroxyure, hydroxyzin, ifosfamide, imidacloprid, imidocarb dipropinat, impenem-cilastatin natri, imipramin, inamrinone lactat, insulin, interferon alfa-2a (tái tổ hợp của người), iodua (natri/kali), ipecac (xirô), ipodat natri, sắt dextran, isofluran, isoproterenol, isotretinoin, isoxsuprine, itraconazole, ivermectin, kaolin/pectin, ketamin, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac trometamin, lactuloza, leuprolide, levamisole, levetiracetam, levothyroxine natri, lidocain, lincomycin, liothyronine natri, lisinopril, lomustine (CCNU), lufenuron, lysin, magie, manitol, marbofloxacin, mechlorethamine, meclizine, axit meclofenamic, medetomidine, triglyxerit mạch trung bình, medroxyprogesterone axetat, megestrol axetat, melarsomine, melatonin, meloxican, melphalan, meperidine, mercaptopurin, meropenem, metformin, methadone, methazolamide, methenamine mandelat/hippurat, methimazole, metionin, methocarbamol, methohexital natri, methotrexate, metoxyfluran, xanh metylen, metylphenidat, metylprednisolon, metoclopramide, metoprolol, metronidaxole, mexiletine, mibolerlone, midazolam milbemycin oxim, dầu khoáng, minocycline, misoprostol, mitotane, mitoxantrone, morphin sulfat, moxidectin, naloxon, mandrolone decanoate, naproxen, các chất giảm đau chủ vận gây ngủ (opiat), neomycin sulfat, neostigmin, niaxinamit, nitazoxanide, nitenpyram, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprusside natri, nizatidine, novobiocin natri, nystatin, octreotide axetat, olsalazine natri, omeprozole, ondansetron, các opiat trị bệnh tiêu chảy, orbifloxacin, oxacillin natri, oxazepam, oxibutynin clorua, oxymorphon,

oxytretracycline, oxytocin, pamidronate dinatri, pancreplipase, pancuronium bromua, paromomycin sulfat, parozetine, pencillamin, các penicillin thông tin chung, penicillin G, penicillin V kali, pentazocine, pentobarbital natri, pentosan polysulfat natri, pentoxifylline, pergolide mesylat, phenobarbital, phenoxybenzamine, pheylbutazone, phenylephrin, phenypropanolamine, phenytoin natri, pheromon, phosphat dùng ngoài đường tiêu hóa, phytonadion/vitamin K-1, pimobendan, piperazin, pirlimycin, piroxicam, polysulfated glycosaminoglycan, ponazuril, kali clorua, pralidoxime clorua, prazosin, prednisolon/prednison, primidone, procainamide, procarbazine, prochlorperazine, propantheline bromua, propionibacterium acnes tiêm, propofol, propranolol, protamin sulfat, pseudoephedrin, psyllium hydrophilic mucilloid mucilaginous , pyridostigmine bromua, pyrilamine maleat, pyrimethamine, quinacrine, quinidine, ranitidine, rifampin, s-adenosyl-metionin (SAMe), nước muối/chất nhuận tràng tăng thẩm thấu, selamectin, selegiline /l-deprenyl, sertraline, sevelamer, sevoflurane, silymarin/cây kế sữa, natri bicacbonat, natri polystyren sulfonat, natri stibogluconat, natri sulfat, natri thiosulfat, somatotropin, sotalol, spectinomycin, spironolacton, stanozolol, streptokinaza, streptozocin, sucxime, sucxinylcholin clorua, sucralfate, sufentanil xitrat, sulfachlorpyridazine natri, sulfadiazin/trimethroprim, sulfamethoxazol/trimethoprim, sulfadimentoxine, sulfadimethoxine/ormetoprim, sulfasalazin, taurin, tepoxaline, terbinafline, terbutaline sulfat, testosteron, tetracycline, thiacetarsamide natri, thiamin, thioguanin, thiopental natri, thiotepa, thyrotropin, tiamulin, ticarcilin dinatri, tiletamine /zolazepam, tilmocsin, tiopronin, tobramycin sulfat, tocainide, tolazoline, axit telfenamic, topiramate, tramadol, trimcinolone acetonide, trientine, trilostane, trimepraxine tartrat w/prednisolon, tripelennamine, tylosin, urdosiol, axit valproic, vanadium, vancomycin, vasopressin, vecuronium bromua, verapamil, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vitamin E/selen, warfarin natri, xylazine, yohimbine, zafirlukast, zidovudine (AZT), kẽm axetat/kẽm sulfat, zonisamide và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất arylpyrazol như phenylpyrazol có thể được bao gồm trong chế phẩm dùng trong thú y theo sáng chế. Các arylpyrazol là đã biết trong lĩnh vực này và thích hợp để kết hợp với các depsipeptit vòng có công thức (I) trong chế phẩm theo sáng chế. Các ví dụ về các hợp chất arylpyrazol như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ các số 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 và

7,759,381 (tất cả các patent này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Hoạt chất arylpyrazol được đặc biệt ưu tiên là fipronil.

Theo một phương án khác của sáng chế, một hoặc nhiều lacton vòng lớn, mà tác động như chất diệt ve bét, chất trừ giun sán và/hoặc chất trừ sâu, có thể được bao gồm trong chế phẩm theo sáng chế kết hợp với các hợp chất có công thức (I). Để tránh nghi ngờ, thuật ngữ "lacton vòng lớn" được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cả các hợp chất avermectin và milbemycin có trong tự nhiên và tổng hợp hoặc bán tổng hợp.

Các lacton vòng lớn mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các avermectin được sản xuất một cách tự nhiên (*ví dụ,* bao gồm các thành phần được gọi là A_1a, A_1b, A_2a, A_2b, B_1a, B_1b, B_2a và B_2b) và các hợp chất milbemycin, các avermectin bán tổng hợp và các milbemycin, các hợp chất vermectin monosacarit và các hợp chất vermectin aglycone. Các ví dụ về các hợp chất lacton vòng lớn mà có thể được sử dụng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimadectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, ML-1,694,554 và các milbemycin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemycin D, milbemycin A_3, milbemycin A_4, milbemycin oxim, moxidectin và nemadectin. Các dẫn xuất 5-oxo và 5-oxim của các avermectin và milbemycin này cũng được bao gồm .

Các hợp chất lacton vòng lớn là đã biết trong lĩnh vực này và có thể dễ dàng mua được trên thị trường hoặc thông qua các kỹ thuật tổng hợp đã biết trong lĩnh vực này. Có thể tham khảo các tài liệu kỹ thuật và thương mại có sẵn phổ biến. Đối với các avermectin, ivermectin và abamectin, có thể tham khảo, ví dụ, "Ivermectin and Abamectin", 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, do Springer Verlag. công bố, hoặc Albers-Schönberg *et al.* (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Đối với doramectin, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 có thể được tham khảo. Đối với các milbemycin, có thể tham khảo, *không kể những tài liệu khác*, Davies H.G. *et al.*, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. *et al.*, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patent Mỹ số 4,134,973 và EP 0 677 054, cả hai tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Cấu trúc của các avermectin và milbemycin có liên quan gần, *ví dụ,* có chung vòng lacton lớn có 16 cạnh phức hợp. Các avermectin sản phẩm tự nhiên được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,310,519 và các hợp chất 22,23-dihydro avermectin được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,199,569. Cũng kể đến patent Mỹ các số 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, đơn patent U.K. 1 390 336, EP 0 002 916, và patent Niu Di Lân số 237 086, *không kể những tài liệu khác*. Các milbemycin có trong tự nhiên được mô tả trong patent Mỹ số 3,950,360 cũng như trong các tài liệu tham khảo khác nhau được trích dẫn trong "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectin được mô tả trong "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Các dẫn xuất bán tổng hợp của các nhóm hợp chất này là đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ các số 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 và EP 0 667 054, tất cả được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, chế phẩm dùng trong thú y theo sáng chế chứa ít nhất một chất trong số abamectin, dimadectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemycin D, milbemycin A_3, milbemycin A_4, milbemycin oxim, moxidectin hoặc nemadectin, hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng có hiệu quả. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng trong thú y chứa ít nhất một chất trong số abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, doramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng có hiệu quả. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm dùng trong thú y theo sáng chế chứa ít nhất một chất trong số ivermectin, milbemectin, milbemycin oxim hoặc moxidectin, hoặc hỗn hợp của chúng, với lượng có hiệu quả.

Theo một phương án khác của sáng chế, chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) kết hợp với nhóm gồm hợp chất diệt ve bét hoặc hợp chất trừ sâu đã biết dưới dạng chất điều hòa sự sinh trưởng của côn trùng (insect growth regulator - IGR) được đề xuất. Các hợp chất thuộc nhóm này là đã biết đối với người thực hành sáng chế và chiếm một khoảng rộng các nhóm chất hóa học khác nhau. Các hợp chất này đều tác động bằng cách can thiệp vào quá trình phát triển hoặc sinh trưởng của côn trùng gây hại. Các chất điều hòa sự sinh trưởng của côn trùng được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ các số 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 hoặc

U.K. 2 140 010 cũng như patent Mỹ các số 6,096,329 và 6,685,954 (tất cả được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất IGR mà bắt chước hormon sâu non hoặc điều biến hàm lượng của hormon sâu non trong côn trùng. Các ví dụ về chất giả hormon sâu non bao gồm azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfen, tetrahydroazadirachtin và 4-clo-2(2-clo-2-metyl-propyl)-5-(6-iodo-3-pyridylmetoxy)pyridazin-3(2H)-on. Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) kết hợp với methoprene hoặc pyriproxyfen và chất mang dược dụng.

Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất IGR mà là chất ức chế tổng hợp kitin. Các chất ức chế tổng hợp kitin bao gồm chlorofluazuron, cyromazine, diflubenzuron, fluazuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozit, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-diflobenzoyl)-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenylure, 1-(2,6-diflo-benzoyl)-3-(2-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-phenylure và 1-(2,6-diflobenzoyl)-3-(2-flo-4-triflometyl)phenylure.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất chống giun tròn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hoạt chất trong nhóm hợp chất benzimidazol, imidazothiazol, tetrahydropyrimidin và phosphat hữu cơ. Theo một số phương án, các benzimiđazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiabendazol, cambendazole, parbendazole, oxibendazole, mebendazole, flubendazole, fenbendazole, oxfendazole, albendazole, cyclobendazole, febantel, thiophanat và các chất tương tự *o,o*-dimetyl của nó có thể được bao gồm trong chế phẩm này.

Theo các phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hợp chất imidazothiazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetramisole, levamisole và butamisole.

Theo các phương án khác nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất tetrahydropyrimidin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrantel, oxantel, và morantel.

Các hoạt chất phosphat hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, coumaphos, trichlorfon, haloxon, naftalofos và dichlorvos, heptenophos, mevinphos, monocrotophos, TEPP, và tetrachlorvinphos.

Theo các phương án khác, các chế phẩm này có thể chứa các hợp chất chống giun tròn phenothiazin, piperazin làm hợp chất trung tính và ở các dạng muối khác nhau, dietylcarbamazin, các phenol như disophenol, các asen như arsenamide, etanolamin như bephenium, thenium closylat, và methyridine; thuốc nhuộm xyanin bao gồm pyrvinium clorua, pyrvinium pamoat và dithiazanin iodua; các isothioxyanat bao gồm bitoscanat, suramin natri, phtalofyn, và các sản phẩm tự nhiên khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hygromycin B, α-santonin và axit kainic.

Theo các phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất chống sán lá. Các chất chống sán lá thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các miracil như miracil D và mirasan; praziquantel, clonazepam và dẫn xuất 3-metyl của nó, oltipraz, lucanthone, hycanthone, oxamniquine, amoscanate, niridazole, nitroxynil, các hợp chất bisphenol khác nhau đã biết trong lĩnh vực này bao gồm hexachlorophene, bithionol, bithionol sulfoxit và menichlopholan; các hợp chất salixylanilit khác nhau bao gồm tribromsalan, oxyclozanide, clioxanide, rafoxanide, nitroxynil, brotianide, bromoxanide và closantel; triclabendazole, diamfenetide, clorsulon, hetolin và emetine.

Các hợp chất chống sán dây cũng có thể được sử dụng một cách có lợi trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, arecoline ở các dạng muối khác nhau, bunamidine, niclosamide, nitroscanate, paromomycin, paromomycin II, praziquantel và epsiprantel.

Theo các phương án khác nữa, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất khác mà có hiệu quả chống ký sinh trùng là động vật chân đốt. Các hoạt chất thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bromocyclen, chlordane, DDT, endosulfan, lindane, methoxychlor, toxaphene, bromophos, bromophos-etyl, carbophenothion, chlorfenvinphos, chlorpyrifos, crotoxyphos, xythioat, diazinon, dichlorenthion,, diemthoate, dioxathion, ethion, famphur, fenitrothion, fenthion, fospirate, iodofenphos, malathion, naled, phosalone, phosmet, phoxim, propetamphos, ronnel, stirofos, allethrin, cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, flucythrinate, permethrin, phenothrin, pyrethrin, resmethrin, benzyl benzoat, cacbon disulfua, crotamiton, diflubenzuron, diphenylamin, disulfiram, isobornyl thiocyanato axetat, methoprene, monosulfiram, pirenonylbutoxide, rotenon, triphenyltin axetat, triphenyltin hydroxit, deet, dimetyl phtalat, và các hợp chất 1,5a,6,9,9a,9b-hexahydro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehyt (MGK-11), 2-(2-etylhexyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-

4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)dion (MGK-264), dipropyl-2,5-pyridindicarboxylat (MGK-326) và 2-(octylthio)etanol (MGK-874).

Theo một phương án khác, chất chống ký sinh trùng mà có thể được bao gồm trong chế phẩm dùng trong thú y chứa hợp chất có công thức (I) có thể là peptit hoặc protein có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các depsipeptit không phải là các hợp chất có công thức (I). Các chất này bao gồm PF1022A hoặc chất tương tự của nó và emodepsit. Các hợp chất này tác động ở tiếp hợp thần kinh-cơ bằng cách kích thích các thụ thể trước khớp thần kinh thuộc họ thụ thể secretin gây ra chứng liệt và chết của ký sinh trùng. Theo một phương án về depsipeptit, depsipeptit này là emodepsit (xem Wilson *et al.*, *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hoạt chất từ nhóm dược chất diệt ký sinh trùng neonicotinoit. Các neonicotinoit gắn kết và ức chế côn trùng đặc hiệu các thụ thể axetylcholin nicotinic. Theo một phương án, hoạt chất trừ sâu neonicotinoit mà có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (I) trong chế phẩm theo sáng chế là imidacloprid. Các chất thuộc nhóm này là được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ số 4,742,060 hoặc trong EP 0 892 060 (cả hai được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa nitenpyram, một hoạt chất khác của nhóm hoạt chất trừ vật gây hại neonicotinoit. Việc sử dụng nitenpyram để phòng trừ bọ chét được mô tả trong patent Mỹ số 5,750,548, tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án khác nhất định theo sáng chế, các depsipeptit vòng có công thức (I) có thể được kết hợp trong các chế phẩm theo sáng chế là semicarbazon, như metaflumizone.

Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một cách có lợi hỗn hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất isoxazolin khác đã biết trong lĩnh vực này, ngoài hoặc thay cho các hoạt chất isoxazolin được mô tả trên đây. Các hoạt chất isoxazolin có hiệu quả cao chống nhiều vật ngoại ký sinh và kết hợp với các depsipeptit vòng có công thức (I) sẽ mở rộng phạm vi hiệu lực chống các ký sinh trùng này. Các hoạt chất isoxazolin đặc biệt hữu ích mà có thể được kết hợp với các hợp chất có công thức (I) bao gồm afoxolaner (bao gồm chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính gần như tinh khiết), sarolaner, fluralaner (bao gồm chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính gần như tinh khiết) và lotilaner. Các hoạt chất này được mô tả trong

US7,964,204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US8383659, US8853186, US 9221835, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 8410153, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 2015/0126523, WO 2010/003923, WO 2010/003877, WO 2010/072602, WO 2014/134236, US 7897630, và U.S. 7951828, tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án khác của sáng chế, axit nodulisporic và các dẫn xuất của nó có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Các hợp chất này được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ở người và động vật và được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ số 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 và 6,399,786, tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều dẫn xuất của axit nodulisporic đã biết trong lĩnh vực, bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất được mô tả trong các tài liệu được trích dẫn trên đây.

Theo một phương án khác, các hợp chất trừ giun sán thuộc nhóm hợp chất amino axetonitril (AAD) như monepantel (ZOLVIX) và các chất tương tự có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Các hợp chất này được mô tả, ví dụ, trong US 7,084,280 của Ducray *et al.* (được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn); Sager *et al.*, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky *et al.*, Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất aryloazol-2-yl xyanoetylamino như các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 8,088,801 của Soll *et al.*, mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, và các dẫn xuất thioamit của các hợp chất này, như được mô tả trong patent Mỹ số 7,964,621 của Le

Hir de Fallois, mà cũng được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoetylamino, mà tác động toàn thân chống vật nội ký sinh, có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức (I) trong chế phẩm dùng trong thú y theo sáng chế.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất paraherquamit và các dẫn xuất của các hợp chất này, bao gồm derquantel (xem Ostlind *et al.*, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; và Ostlind *et al.*, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Họ các hợp chất paraherquamit là nhóm hợp chất đã biết mà bao gồm nhân spirodioxepino indol có hoạt tính chống các ký sinh trùng nhất định (xem *Tett. Lett.* 1981, *22*, 135; *J. Antibiotics* 1990, *43*, 1380, và *J. Antibiotics* 1991, *44*, 492). Ngoài ra, họ các hợp chất marcfortine có liên quan về cấu trúc, như marcfortines A-C, cũng đã biết và có thể được kết hợp với các sản phẩm theo sáng chế (xem *J. Chem. Soc. – Chem.. Comm.* 1980, 601 và *Tet. Lett.* 1981, *22*, 1977). Các tài liệu tham khảo khác về các dẫn xuất paraherquamit có thể tìm thấy trong, ví dụ, WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 và US 2010/0197624, patent Mỹ 5,703,078 và patent Mỹ 5,750,695, tất cả các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án khác của sáng chế, các chế phẩm này có thể chứa hoạt chất spinosyn được sản sinh bởi vi khuẩn actinomycete trong đất *Saccharopolyspora spinosa* (xem, ví dụ Salgado V.L. and Sparks T.C., "*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*," in Comprehensive Molecular Insect Science, vol. 6, pp. 137-173, 2005) hoặc hoạt chất spinosoid bán tổng hợp. Các spinosyn thường được gọi là các yếu tố hoặc các thành phần A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, 0, P, Q, R, S, T, U, V, W, hoặc Y, và thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, hoặc kết hợp của chúng, có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế. Hợp chất spinosyn có thể là hệ vòng 5,6,5-ba vòng, được dung hợp với lacton vòng lớn có 12 cạnh, đường trung tính (ramnoza), và đường amino (forosamine). Các hợp chất này và các hợp chất spinosyn tự nhiên khác, bao gồm 21-butenyl spinosyn được sản sinh bởi *Saccharopolyspora pagona,* mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế, có thể được sản xuất thông qua sự lên men bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất spinosyn khác mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế được bộc lộ trong patent Mỹ các số 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861;

5,670,486; 5,631,155 và 6,001,981, tất cả được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các hợp chất spinosyn này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spinosyn A, spinosyn D, spinosad, spinetoram, hoặc hỗn hợp của chúng. Spinosad là tổ hợp của spinosyn A và spinosyn D, và spinetoram là tổ hợp của 3'-etoxy-5,6-dihydro spinosyn J và 3'-etoxy spinosyn L.

Nói chung, các hoạt chất bổ sung (không phải là hợp chất có công thức (I) được mô tả trên đây) được bao gồm trong đơn vị liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 µg đến 1000 mg. Thông thường, hoạt chất này có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 10 µg đến 500 mg, nằm trong khoảng từ 10 µg đến 400 mg, nằm trong khoảng từ 1 mg đến 300 mg, nằm trong khoảng từ 10 mg đến 200 mg hoặc nằm trong khoảng từ 10 mg đến 100 mg. Thông thường hơn, hoạt chất bổ sung này sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 50 mg trong các chế phẩm theo sáng chế.

Nồng độ của hoạt chất bổ sung trong các chế phẩm theo sáng chế thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 30% (kl/kl) tuỳ thuộc vào hiệu lực của hoạt chất này. Theo các phương án nhất định về các hoạt chất rất có hiệu lực bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt chất lacton vòng lớn, nồng độ của hoạt chất này thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% (kl/kl), nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% (kl/kl), nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,5% (kl/kl), nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% (kl/kl) hoặc nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,1% (kl/kl). Theo các phương án khác, nồng độ của hoạt chất này thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% (kl/kl) hoặc nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% (kl/kl).

Theo các phương án khác, hoạt chất bổ sung thường sẽ có mặt ở nồng độ cao hơn để đạt được hiệu quả mong muốn. Theo một số phương án, hoạt chất này sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (kl/kl), nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (kl/kl) hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 15% (kl/kl). Theo các phương án khác nữa, hoạt chất này sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (kl/kl) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (kl/kl) trong chế phẩm.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, hoạt chất bổ sung có thể được bao gồm trong chế phẩm để phân phối liều nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 50 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng của động vật. Theo các phương án khác, hoạt chất này thường sẽ có mặt với lượng đủ để phân phối liều nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg đến 30 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg

đến 20 mg/kg. Theo các phương án khác, hoạt chất này sẽ có mặt với lượng đủ để phân phối liều nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg trên thể trọng của động vật.

Theo các phương án nhất định của sáng chế trong đó hoạt chất bổ sung là hợp chất rất có hiệu lực như lacton vòng lớn hoặc các hợp chất có hiệu lực khác, hoạt chất này sẽ có mặt với nồng độ để thu được liều nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 5 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 0,1 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 0,01 mg/kg. Theo các phương án khác nữa, hoạt chất này có mặt với lượng đủ để phân phối liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 2 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg trên thể trọng của động vật. Theo các phương án khác nữa, hoạt chất bổ sung có thể có mặt với lượng để phân phối liều nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 200 µg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg thể trọng của động vật.

Ngoài các hoạt chất khác nêu trên, các tổ hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất có thể được sử dụng với các hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm để điều trị các loài gây hại và ký sinh trùng với phổ mong muốn. Bác sỹ điều trị sẽ quyết định được hợp chất cụ thể nào có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh nhiễm côn trùng cụ thể.

Dưới đây sáng chế sẽ được mô tả thêm bằng các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

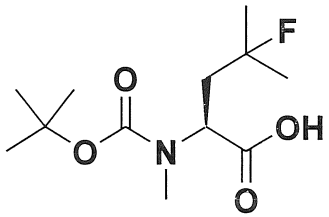
Danh mục các chữ viết tắt:

ACN	axetonitril
AIBN	azobisisobutyronitril
BSA	(bovine serum albumin) Albumin huyết thanh bò
BOC	*tert*-butoxycarbonyl
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua
DCC	*N,N'*-Dixyclohexylcarbodiimit solution
DCM	diclometan
DEAD	Dietyl azodicarboxylat
DIEA	diisopropyletylamin

DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMAP	4-(Dimetylamino)pyridin
DMSO	dimetylsulfoxit
EDAC hydroclorua	N-(3-Dimetylaminopropyl)-N′-etylcarbodiimit
ES	(electrospray) Phun điện tử
EtOAc hoặc EA	etyl axetat
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5 b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
HOBt hoặc HOBT	1-hydroxybenzotriazol
KHMDS	kali hexametyldisilazit, chính xác hơn là kali bis(trimetylsilyl)amit
MeOH	metanol
PE	ete dầu mỏ
TBAF	*tert*-butyl amoni florua
THF	tetrahydrofuran
TLC	(*thin-layer chromatography*) Sắc ký lớp mỏng

Ví dụ điều chế

Các Ví dụ điều chế dưới đây là ví dụ không làm giới hạn về phương pháp được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Chất phản ứng 4-flo-*N*-metyl leuxin được bảo vệ bằng nhóm tert-butyloxycarbonyl (BOC) được thể hiện dưới đây được sử dụng trong việc điều chế chất ban đầu như được biểu thị trong các Sơ đồ 1 và 2,



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tiêu chuẩn từ 4-floleuxin có bán sẵn trên thị trường (Chemical Abstracts Registry Number 857026-04-1). Cần biết rõ rằng, các nhóm R^1 đến R^4 khác còn có thể được điều chế bằng các chất tương tự leuxin khác nhau theo cách tương tự. Ví dụ, 3-floleuxin (Chemical Abstracts Registry No. 171077-98-8, ví dụ xem tài liệu Kaneko *et al.*, *Chem. Pharm Bull.*, **1995**, 43(5), 760-765) và 5-floleuxin (Chemical Abstracts Registry No. 159415-71-1, xem tài liệu

Moody *et al.*, *Tett. Lett.*, **1994**, 35(30), 5485-8) cũng đã được biết và có thể được sử dụng để điều chế hợp chất, trong đó R^1 đến R^4 là các gốc flo leuxin được thế khác nhau. Ngoài ra, cần biết rõ rằng, axit amin thay thế khác với các mạch phụ khác nhau cũng có thể được sử dụng để điều trị hợp chất thay thế khác của sáng chế.

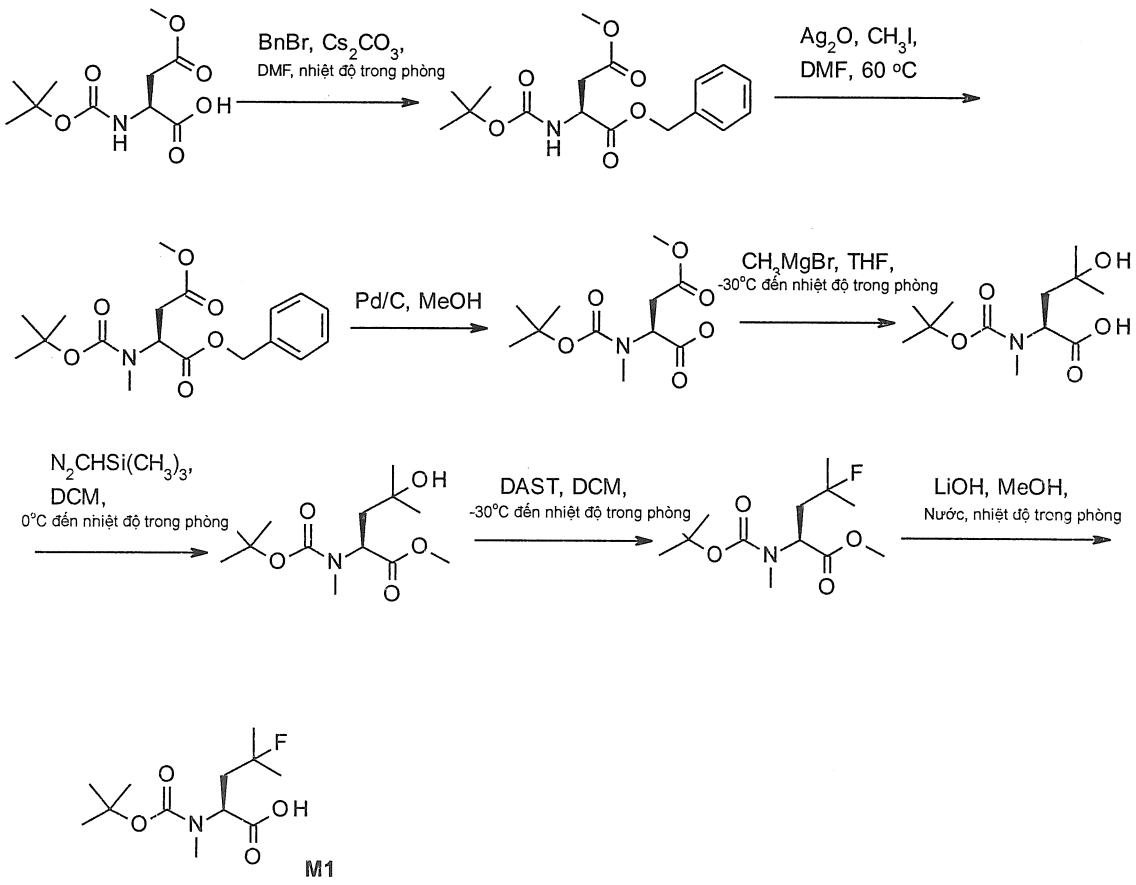
Như được thể hiện trong Sơ đồ 1 trên đây, việc điều chế hợp chất theo sáng chế được thực hiện bằng cách đóng vòng tiền chất 1-7 sau khi khử bảo vệ nhóm amin và axit carboxylic cuối cùng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng, việc sử dụng quy trình chung được nêu trong Sơ đồ 1, một loạt các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách chọn lọc chất ban đầu monome thích hợp có nhóm mong muốn R^1, R^2, R^3, R^4, Cy^1 và Cy^2 trong đó và điều chế các dime có công thức chung 1-1, 1-2, 1-3 và 1-4 bằng cách khử bảo vệ các nhóm axit caroxylic và amino thích hợp và tạo thành amit.

Các Ví dụ điều chế 1-28 được đưa ra dưới đây đề xuất quy trình để điều chế các hợp chất monome khác nhau từ M1 đến M49 được thế bằng các nhóm R^1, R^2, R^3, R^4, Cy^1 và Cy^2 khác nhau, mà có thể điều chế bộ hợp chất dime nghịch đảo được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế monome M1

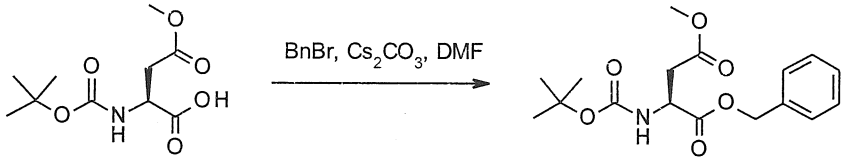
Monome M1 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 2 dưới đây.

Sơ đồ 2



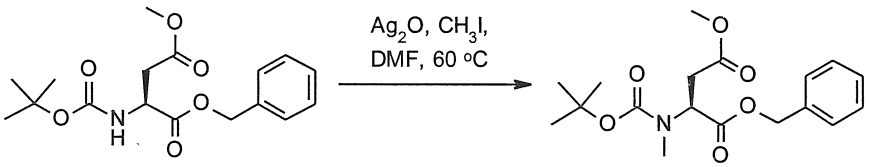
M1

Mô tả chi tiết

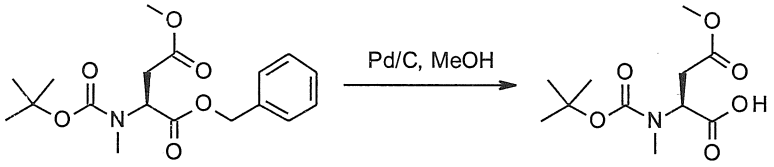


1-Benzyl 4-metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]butandioat: Dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-metoxy-4-oxobutanoic (150g, 606,69mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (5 lít), Cs_2CO_3 (396g, 1,22mol, 2,00 đương lượng), BnBr (124g, 725,02mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 20 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 10 lít EA. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5 lít H_2O. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5 lít nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong

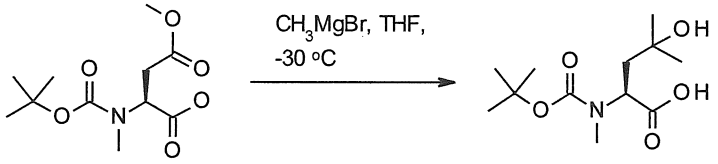
chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 170g (83%) 1-benzyl 4-metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]butandioat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 338 (M+H).



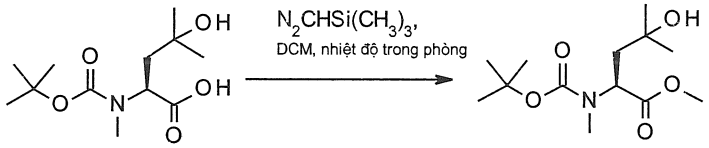
1-Benzyl 4-metyl (*2S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]butandioat: dung dịch chứa 1-benzyl 4-metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]butandioat (170g, 503,90mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (5ml), Ag_2O (348g, 3,00 đương lượng), CH_3I (1433g, 10,10mol, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 10 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 60°C trong một thùng dầu. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 10 lít EA. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x8 lít H_2O. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x8 lít nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 159g (90%) 1-benzyl 4-metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]butandioat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 352 (M+H).



Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metoxy-4-oxobutanoic: dung dịch chứa 1-benzyl 4-metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]butandioat (159g) trong metanol (3 lít), paladi trên cacbon (15,9g, 0,10 đương lượng), H_2 (khí) (vừa đủ) được đưa vào nto bình đáy tròn 3 cổ dung tích 10 lít,. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 115g (97%) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metoxy-4-oxobutanoic dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 262 (M+H).

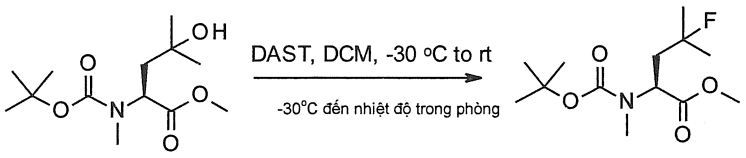


A =xit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoic: dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metoxy-4-oxobutanoic (114g) trong tetrahydrofuran (4 lít), CH_3MgBr (874ml, 6,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 3 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ,. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở -30°C trong một thùng nước lạnh. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 1000ml NH_4Cl/H_2O. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 3~4 bằng hydro clorua/H_2O. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 6 lít H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x4 lít etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x5 lít nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 90g (sản phẩm thô) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoic dưới dạng dầu màu vàng.MS (ES, m/z): 262 (M+H).

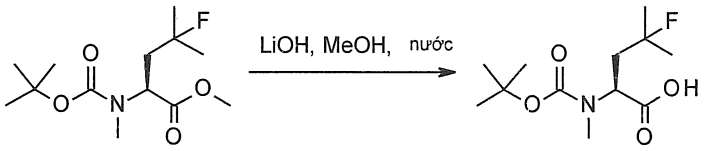


Metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoat: dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoic (90g) trong diclometan (4 lít), (diazometyl)trimetylsilan (340ml, 2,00 đương lượng, 2M) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 3 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong thùng nước đá/muối. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x3 lít H_2O. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x3 lít nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 92g (sản phẩm thô) metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-

butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 276 (M+H).



Metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat: dung dịch chứa metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-hydroxy-4-metylpentanoat (90g) trong diclometan (3,0 lít), DAST (106g, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 3 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở -30°C trong một thùng nước lạnh. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 1 lít $NaHCO_3$ ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x1 lít H_2O. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x1 lít nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100~1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 15g (16%) metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 278 (M+H).



M1

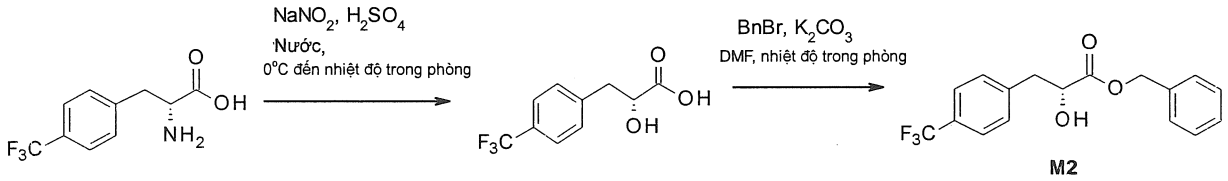
Axit (S)-2-(tert-butoxycarbonyl(metyl)amino)-4-flo-4-metylpentanoic (M1): dung dịch chứa (*S*)-metyl 2-(*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino)-4-flo-4-metylpentanoat (15g) trong MeOH (80ml), LiOH (11,4g, 5,00 đương lượng) trong H_2O (150ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat. Giá trị độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 3~4 bằng hydro clorua/H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x5 lít nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong

chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 12,6g (89%) axit (S)-2-(tert-butoxycarbonyl(metyl)amino)-4-flo-4-metylpentanoic dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 264 (M+H).

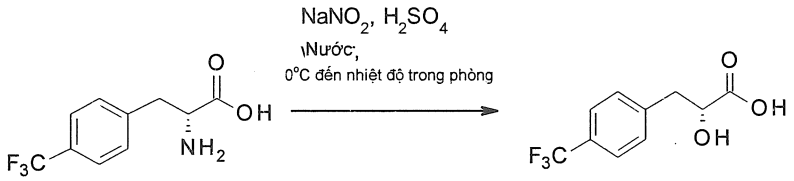
Ví dụ điều chế 2: Điều chế monome M2

Monome M2 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 3 dưới đây.

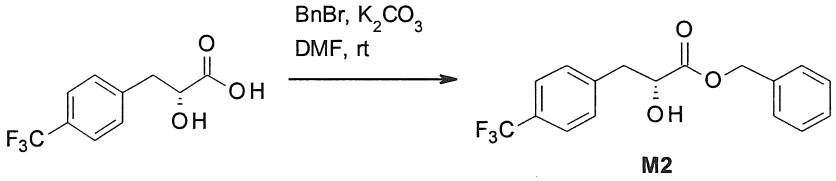
Sơ đồ 3



Mô tả chi tiết



Axit (R)-2-Hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic: axit (R)-2-amino-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic (20g, 85,77mmol, 1,00 đương lượng), axit sulfuric (0,5M) (340ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (35,5g, 514,49mmol, 6,00 đương lượng) trong nước (80ml) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Dung dịch tạo thành được để phản ứng, kết hợp khuấy, qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này sẽ tạo ra 17,5g (87%) axit (R)-2-Hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 233 (M-H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,63 (d, *J*=3,9Hz, 2H), 7,46 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H).

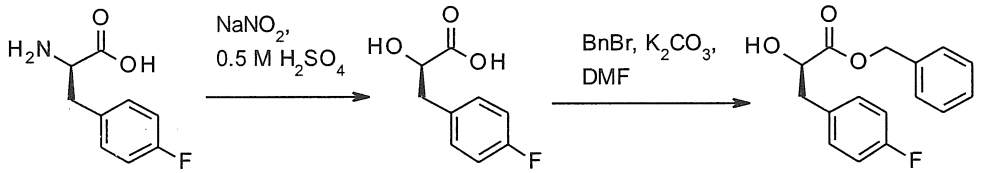


Benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoat (M2): Into bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml, được đưa vào (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic acid (17,5g, 74,73mmol, 1,00 đương lượng), (bromometyl)benzen (15,3g, 89,46mmol, 1,20 đương lượng), kali cacbonat (31g, 224,30mmol, 3,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (100ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 0°C và allowed to reach nhiệt độ trong phòng kết hợp khuấy qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 250ml nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x250ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:6) to give 10,6g (44%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,60 (d,*J*=4,0Hz, 2H), 7,42 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 5,72 (d,*J*=3Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 3: Điều chế monome M3

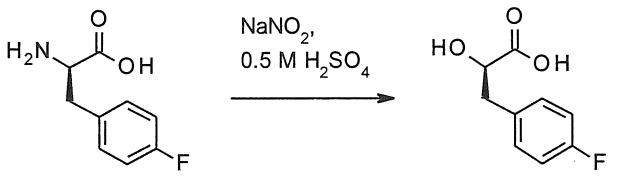
Monome M3 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 4 dưới đây.

Sơ đồ 4



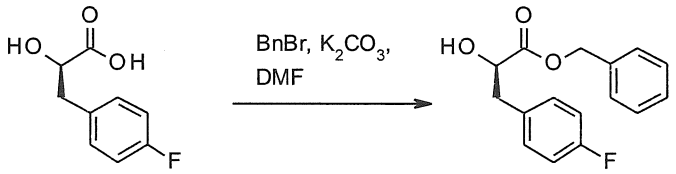
M3

Mô tả chi tiết



axit (2R)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoic: axit (2R)-2-amino-3-(4-flophenyl)propanoic (10g, 54,59mmol, 1,00 đương lượng), axit sulfuric (218,6ml,

2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (23g, 333,33mmol, 6,00 đương lượng) trong nước (15ml) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 5°C. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 5x40ml natri clorua. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 12g (sản phẩm thô) axit (2R)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 183 (M-H).



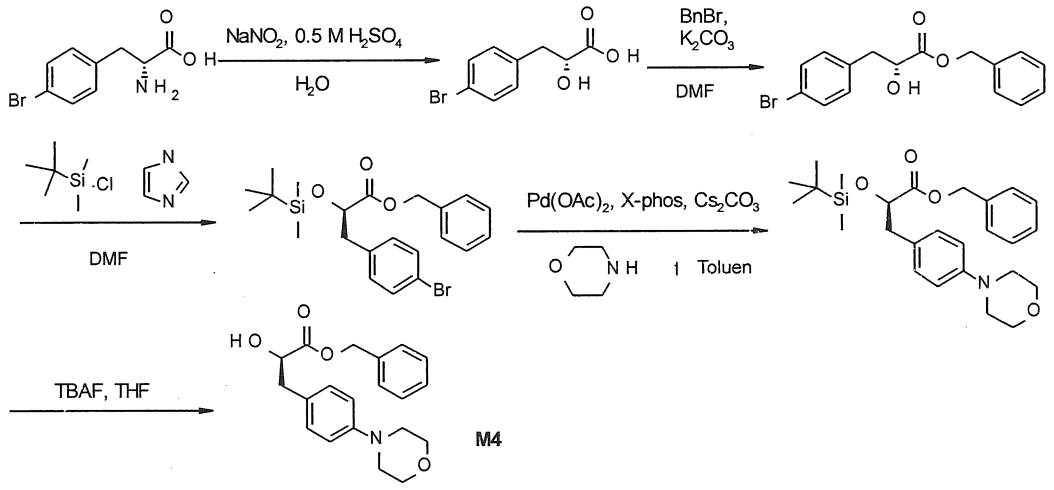
M3

Benzyl (2*R*)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (M3): benzyl (2*R*)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (M3): axit (2R)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoic (7g, 38,01mmol, 1,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (30ml), kali cacbonat (16g, 115,77mmol, 3,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt BnBr (7,8g, 45,61mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Dung dịch tạo thành được để phản ứng, kết hợp khuấy, trong 14 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:30). Các phân đoạn thu gom được được kết hợp lại và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 6g (58%) benzyl (2*R*)-3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,41-7,22 (m, 7H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H).

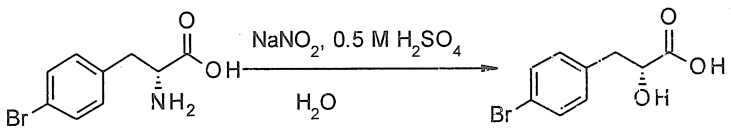
Ví dụ điều chế 4: Điều chế monome M4

Monome M4 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 5 dưới đây.

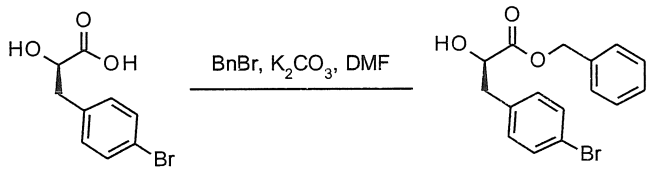
Sơ đồ 5



Mô tả chi tiết

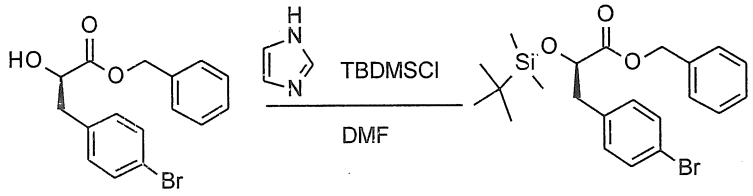


axit (2R)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic: axit (2R)-2-amino-3-(4-bromophenyl)propanoic (150g, 614,54mmol, 1,00 đương lượng), axit sulfuric(0,5M/lít) (2500ml) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (256g, 3,71mol, 6,00 đương lượng) trong nước (900ml) kết hợp khuấy. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô trong lò dưới áp suất giảm. Quá trình này sẽ tạo ra 240g (80%) axit (*2R*)3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 243 (M-H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 12,59 (brs, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 2H), 5,34(brs, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H).

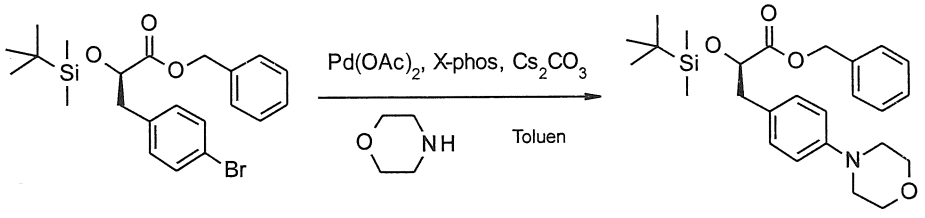


Benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoat: axit (2R)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic (60g, 244,83mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (67,6g, 489,11mmol, 2,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (1000ml) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt BnBr (50,3g, 294,10mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy.

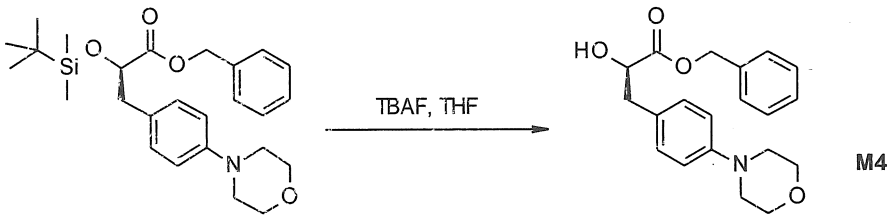
Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 2000ml H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x500ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x500ml nước và 1x500ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 62g (76%) benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng.^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,49 (d, *J*=3,9Hz, 2H), 741-7,34 (m, 5H), 7,15 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 5,28-5,15(m, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H).



Benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat: benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoat (60g, 179,00mmol, 1,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (1000ml), 1*H*-imidazol (24,5g, 359,89mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2 lít. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt TBDMSCl (32,4g, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 2 lít H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x500ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x500ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50). Quá trình này sẽ tạo ra 78g (97%) benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 449 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,44 (d, *J*=4,2Hz, 2H), 7,40-7,31 (m, 5H), 7,16 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 5,13(s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 0,73 (s, 9H), -0,15 (s, 3H), -0,25 (s, 3H).



Benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat (78g, 173,54mmol, 1,00 đương lượng), X-phos (8,27g, 0,10 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (1,95g, 8,69mmol, 0,05 đương lượng), toluen (1500ml), morpholin (45,3g, 519,97mmol, 3,00 đương lượng), Cs_2CO_3 (170g, 3,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 90°C. Chất rắn được lọc ra. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 64g (81%) benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 456 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,34-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, *J*=4,2Hz, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 4H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), -0,15 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

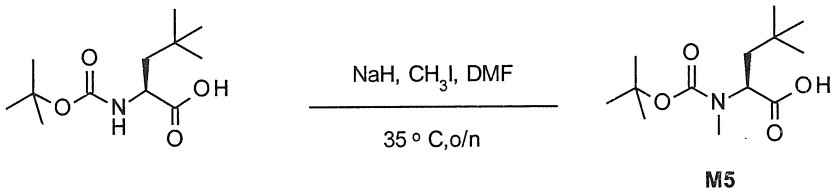


M4

Benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (M4): benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (60g, 131,68mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (1200ml) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 2000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm TBAF từng phần (51,7g, 197,74mmol, 1,20 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 2000ml H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x500ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x500ml nước và 1x500ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 42g (93%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 342 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,40-7,27 (m, 5H), 7,06 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,82(d, *J*=8,7Hz, 2H), 5,57(d, *J*=6,3Hz, 1H), 5,08(s, 2H), 4,27-4,21(m, 1H), 3,75-3,71(m, 4H), 3,06-3,03(m, 4H), 2,91-2,74(m, 2H).

Ví dụ điều chế 5: Điều chế monome M5

Monome M5 được điều chế bằng quy trình được thể hiện dưới đây.



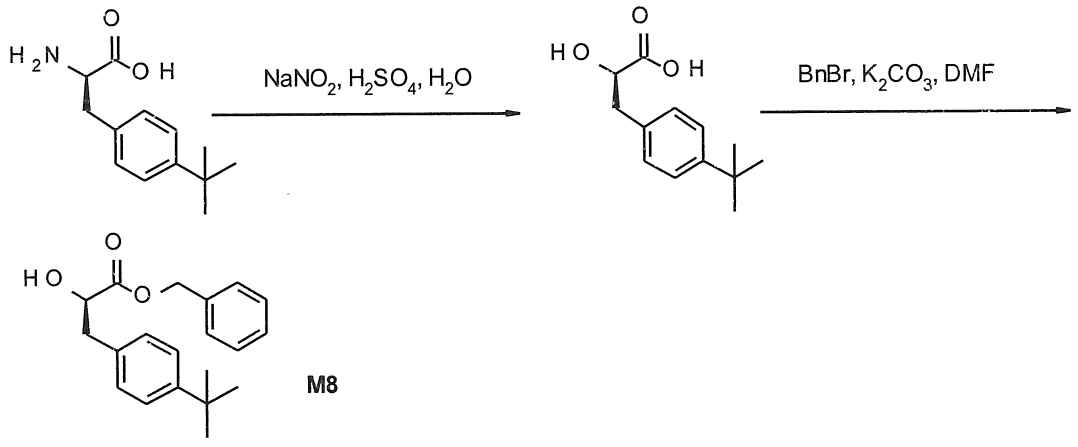
M5

Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (M5): tetrahydrofuran (2 lít), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4,4-dimetylpentanoic (30g, 122,29mmol, 1,00 đương lượng), natri hydrua (48g, 2,00mol, 16,35 đương lượng), CH_3I (348g, 2,45mol, 20,05 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 3000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 35°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 2000ml nước/nước đá. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 4 bằng hydro clorua (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x2 lít etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 23g (73%) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 260 (M+H); ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ 4,92-4,88 (m, 0,5H), 4,68-4,64 (m, 0,5H), 2,83-2,80 (m, 3H), 1,91-1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 6: Điều chế monome M8

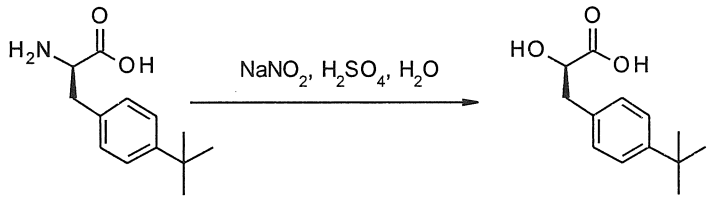
Monome M8 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 6 dưới đây.

Sơ đồ 6

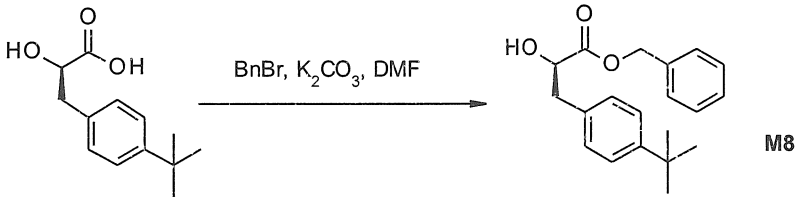


M8

Mô tả chi tiết



Axit (2R)-3-(4-tert-butylphenyl)-2-hydroxypropanoic: dung dịch chứa axit (2*R*)-2-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic (30g, 135,57mmol, 1,00 đương lượng) trong axit sulfuric (0,5M) (480ml), dung dịch chứa $NaNO_2$ (94g, 1,36mol, 10,00 đương lượng) trong nước (180ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong thùng nước đá/muối. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này sẽ tạo ra 20,0g (66%) axit (2R)-3-(4-tert-butylphenyl)-2-hydroxypropanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 221 (M-H).



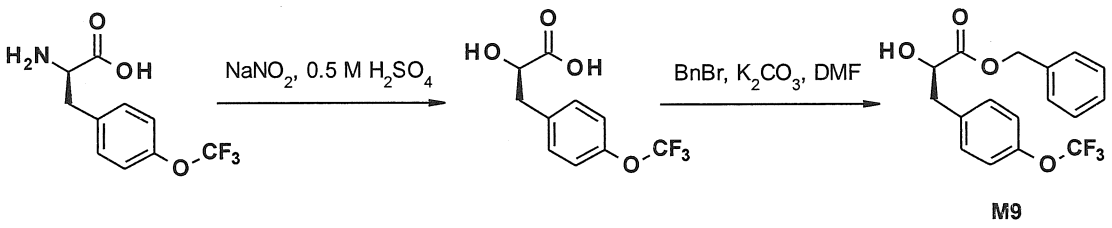
M8

(2*R*)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-hydroxypropanoat (M8): dung dịch chứa axit (*2R*)3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-hydroxypropanoic (40g, 179,95mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (1000ml), kali cacbonat (50g, 361,77mmol, 2,00 đương lượng), BnBr (61g, 356,66mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 2000ml EA. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x2000ml nước. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x2000ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50~1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 42g (75%) benzyl (2*R*)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7,40-7,27 (m, 7H), 7,10 (d,*J*=8,1Hz, 2H), 5,20 (s,2H), 4,49 (t,*J*=5,4Hz, 1H),3,14-2,93 (m, 2H), 1,31(s, 9H).

Ví dụ điều chế 7: Điều chế monome M9

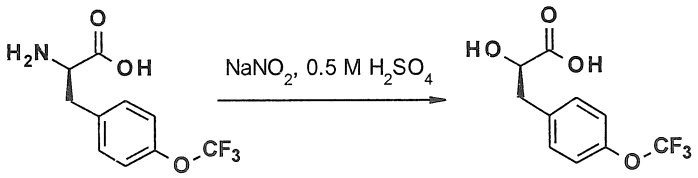
Monome M9 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 7 dưới đây.

Sơ đồ 7

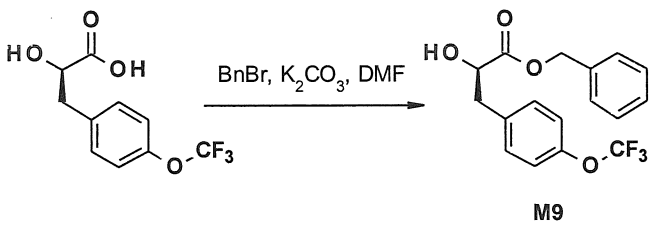


M9

Mô tả chi tiết



axit (2R)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic: hydroclorua axit (*2R*)2-amino-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic (10g, 35,01mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (29g, 420,29mmol, 12,00 đương lượng) trong nước (150ml) kết hợp khuấy ở 0 °C. Axit sulfuric (0,5M/lít) (300ml) được thêm vào dung dịch này. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x200ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x200ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 11g (sản phẩm thô) axit (2R)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 249 (M-H).



M9

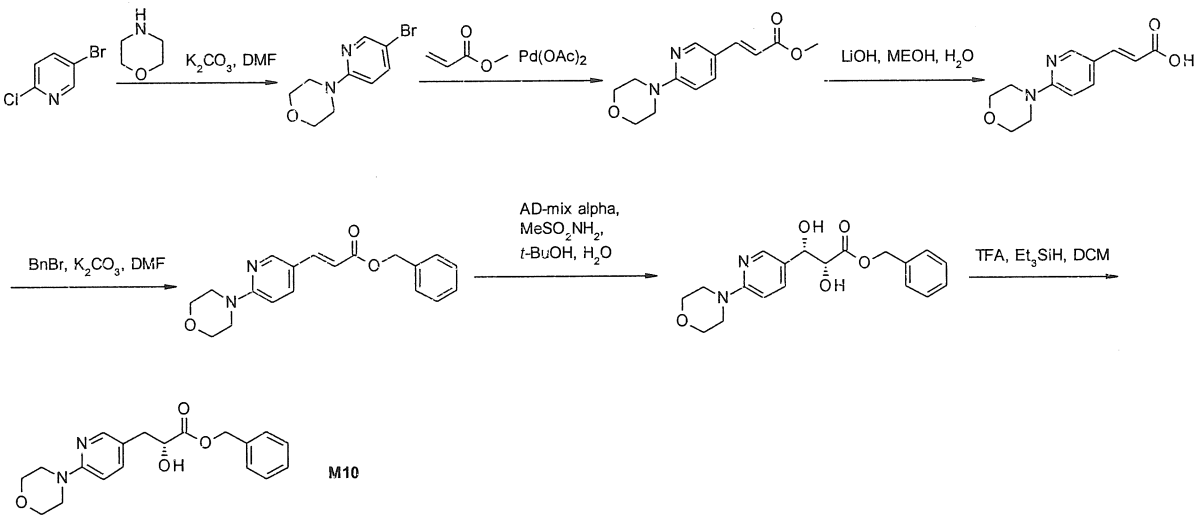
Benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoat (M9): axit (*2R*)2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic (11g, 43,97mmol, 1,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (300ml), kali cacbonat (12g, 86,82mmol, 2,00 đương

lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt (bromometyl)benzen (9g, 52,62mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0 °C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 100ml nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x200ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 7,6g (51%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,45-7,30 (m, 7H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,70 (d, *J*=2,7Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,34-4,32 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H).

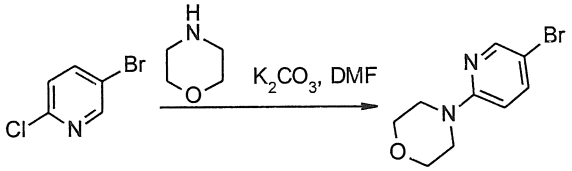
Ví dụ điều chế 8: Điều chế monome M10

Monome M10 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 8 dưới đây.

Sơ đồ 8

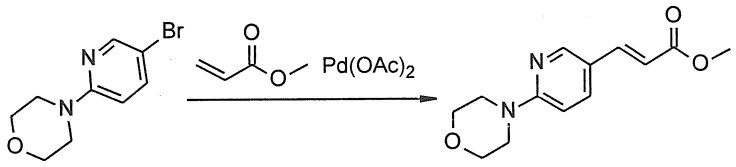


Mô tả chi tiết

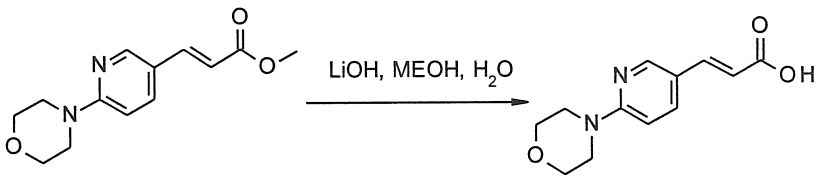


4-(5-bromopyridin-2-yl)morpholin: dung dịch chứa 5-bromo-2-clopyridin (50g, 259,82mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (300ml), morpholin (91g, 1,04mol, 4,00 đương lượng), kali cacbonat (108g, 781,42mmol, 3,00

đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1 lít. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 120 °C. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 5x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x100ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng PE:EA=1:5. Quá trình này sẽ tạo ra 80g (63%) 4-(5-bromopyridin-2-yl)morpholin dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 243 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, *J*=4,5Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=2,4Hz, 1H), 3,82 (t, *J*=5,1Hz, 4H), 3,48 (t, *J*=5,1Hz, 4H).

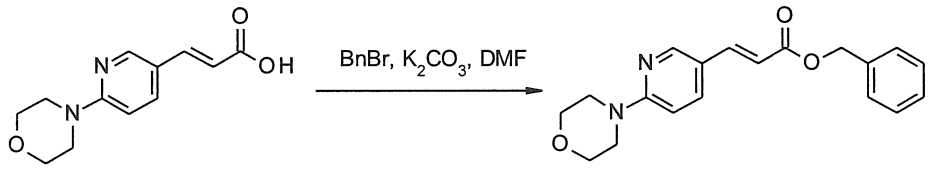


Metyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat: dung dịch chứa 4-(5-bromopyridin-2-yl)morpholin (5g, 20,57mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (120ml), metyl prop-2-enoat (3,54g, 41,12mmol, 2,00 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (92mg, 0,41mmol, 0,02 đương lượng), natri bicacbonat (3,46g, 41,19mmol, 2,00 đương lượng), Bu_4NCl (11,4g, 41,02mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml và được duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở 100 °C. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 5x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x100ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Chất rắn được lọc ra. Quá trình này sẽ tạo ra 11,5g (56%) metyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS (ES, *m/z*): 249 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,30 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 6,64 (d, *J*=4,5Hz, 1H), 6,27 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 3,84-3,80 (m, 7H), 3,62 (t, *J*=4,8Hz, 4H).

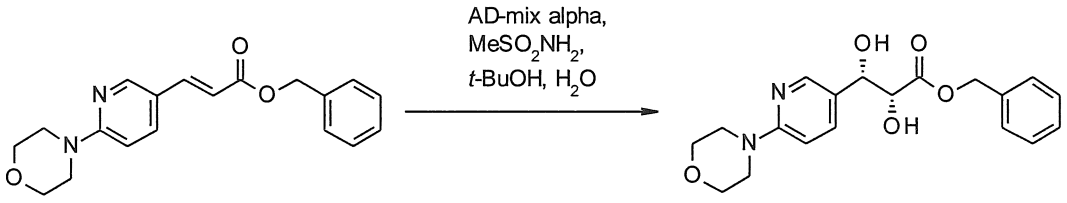


Axit (2E)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoic: dung dịch chứa metyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat (11g, 44,31mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol /H_2O (60:60ml), LiOH (10,6g, 442,59mmol, 10,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy

trong 1 giờ ở 80°C. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 150ml nước. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 6~7 bằng dung dịch $NaHCO_3$ (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 5x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x150ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 10,4g (sản phẩm thô) axit (2E)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoic dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. MS (ES, *m/z*): 245 (M+H).

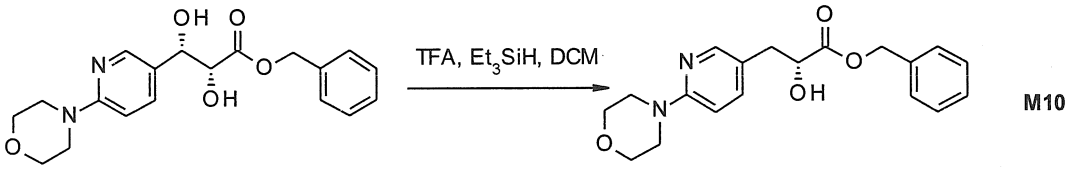


Benzyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat: dung dịch chứa axit (2E)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoic (4g, 17,08mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (70ml), kali cacbonat (7,1g, 51,37mmol, 3,00 đương lượng), (bromometyl)benzen (4,4g, 25,73mmol, 1,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 5x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x150ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 1x70ml PE. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này sẽ tạo ra 10g (72%) benzyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, *m/z*): 325 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,30 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 5H), 6,63 (d, *J*=4,5Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,82 (t, *J*=4,5Hz, 4H), 3,63-3,60 (m, 4H).



(2*R*,3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat: *tert*-Butanol:H_2O (20:20ml), AD-mix-α (8,6g) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm benzyl (2*E*)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]prop-2-enoat (2g, 6,17mmol, 1,00 đương lượng) và $MeSO_2NH_2$ (586g, 6,17mol, 1,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy

trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm Na_2SO_3. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x150ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 5,4g (49%) benzyl (2*R*, 3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 359 (M+H).



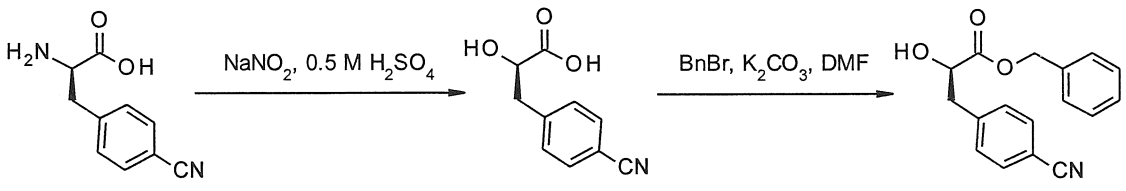
M10

Benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (M10): bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml, được đưa vào dung dịch chứa benzyl (2*R*, 3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (1,5g, 4,19mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (15ml), axit trifloaxetic (5ml), Et_3SiH (10ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở 50°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước/nước đá. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x40ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2). Quá trình này sẽ tạo ra 2,3g (27%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 343 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,02 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 6H), 6,54 (d, *J*=4,4Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,84 (t, *J*=7,8Hz, 4H), 3,48 (t, *J*=4,8Hz, 4 H) 3,05-3,01 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 9: Điều chế monome M11

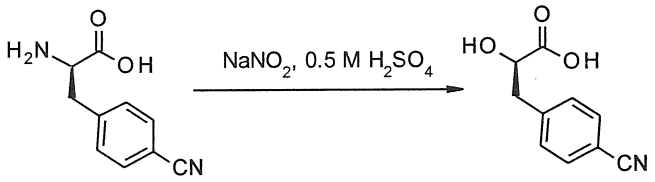
Monome M11 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 9 dưới đây.

Sơ đồ 9

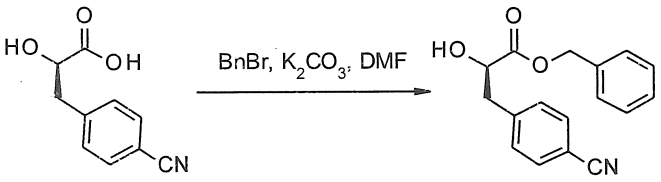


M11

Mô tả chi tiết



Axit (2R)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoic: axit (2R)2-amino-3-(4-xyanophenyl)propanoic (10g, 52,58mmol, 1,00 đương lượng), axit sulfuric 0,5M (100ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa $NaNO_2$ (21,8g, 315,94mmol, 5,98 đương lượng) trong nước (20ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 2x500ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. The organic mixture được rửa bằng 2x500ml nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 9g (sản phẩm thô) axit (2R)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoic dưới dạng dịch lỏng màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 190 (M-H).



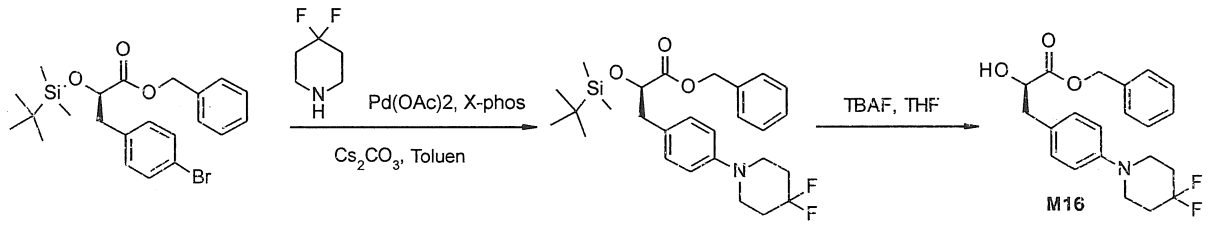
M11

Benzyl (2*R*)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoat (M11): axit (*2R*)3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoic (9g, 47,08mmol, 1,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (150ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm kali cacbonat (20,6g, 149,05mmol, 3,17 đương lượng), từng phần ở 0°C. được thêm vào dung dịch này BnBr (16,9g, 98,81mmol, 2,10 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 50ml nước và được chiết bằng 2x200ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp thu gom được được rửa bằng 3x150ml dung dịch NaCl trong nước và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/10-1/5). Quá trình này sẽ tạo ra 2,5g (19%) benzyl (2*R*)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoat dưới dạng dịch lỏng màu vàng sáng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,50 (d,*J*=4,0Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,23 (d,*J*=4,0Hz, 2H), 5,31-5,13 (m, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H).

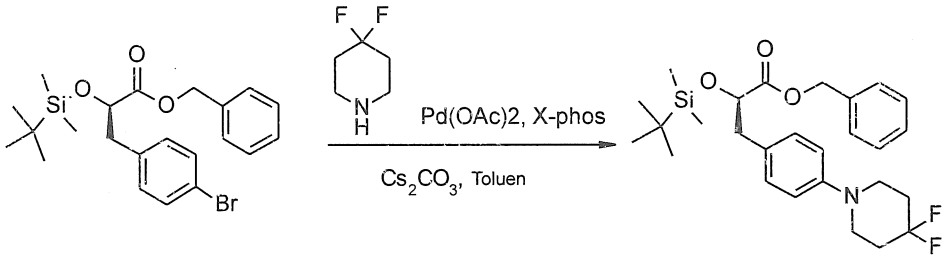
Ví dụ điều chế 10: Điều chế monome M16

Monome M16 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 10 dưới đây.

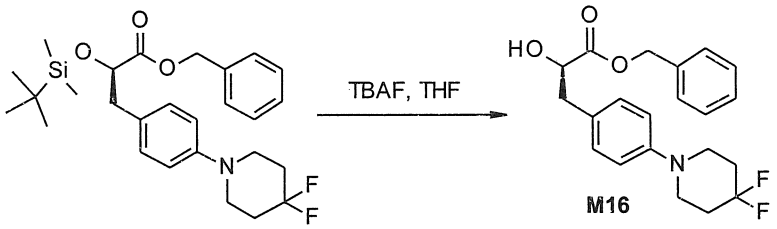
Sơ đồ 10



Mô tả chi tiết



Benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl]propanoat: benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat (14,53g, 32,33mmol, 1,00 đương lượng), 4,4-diflopiperidin (6,2g, 51,19mmol, 1,20 đương lượng), Cs_2CO_3 (19g, 3,00 đương lượng), X-PhOS (309mg, 0,02 đương lượng), toluen (50ml), $Pd(OAc)_2$ (145mg, 0,65mmol, 0,02 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở 90°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:6). Quá trình này sẽ tạo ra 12,28g (78%) benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl]propanoat dưới dạng dầu không màu.



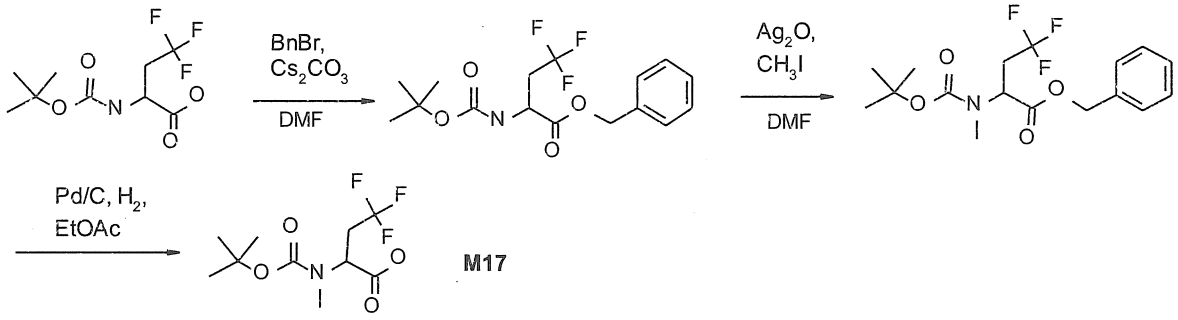
Benzyl (2*R*)-3-[4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M16): benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-diflopiperidin-1-

yl)phenyl]propanoat (12,28g, 25,08mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (30ml), TBAF (8,4g, 32,13mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 100ml etyl axetat. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 6,8g (72%) benzyl (2*R*)-3-[4-(4,4-diflopiperidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 376 (M+H).

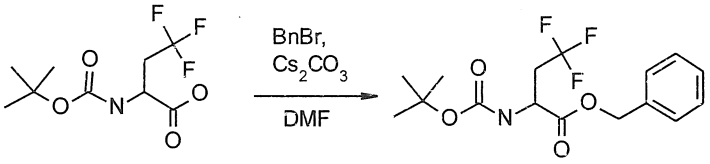
Ví dụ điều chế 11: Điều chế monome M17

Monome M17 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 11 dưới đây.

Sơ đồ 11

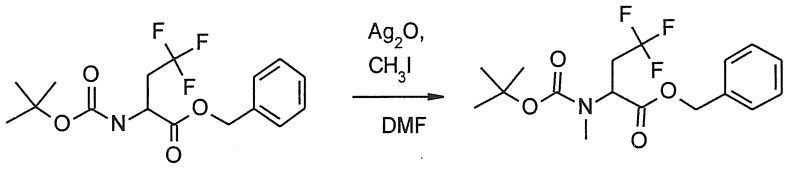


Mô tả chi tiết

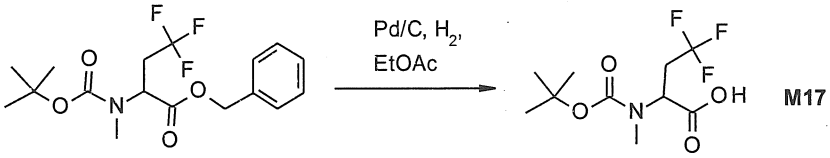


Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4,4,4-triflobutanoat: *N,N*-dimetylformamit (15ml), axit 2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4,4,4-triflobutanoic (1,5g, 5,83mmol, 1,00 đương lượng), Cs_2CO_3 (5,7g, 17,49mmol, 3,00 đương lượng), BnBr (1,1g, 6,43mmol, 1,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 20ml nước, được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 1x40ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 1,3g (64%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4,4,4-triflobutanoat dưới dạng

chất rắn màu trắng.^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 4,60-4,59 (m, 1H), 2,78-2,71(m, 2H), 1,45 (s, 9H).



benzyl -2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4,4-triflobutanoat: bình đáy tròn dung tích 250ml, được đưa vào *N,N*-dimetylformamit (25ml), benzyl -2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4,4,4-triflobutanoat (3,1g, 8,93mmol, 1,00 đương lượng), Ag_2O (5,4g), CH_3I (17g, 119,77mmol, 13,42 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được pha loãng bằng 80ml nước, được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 1x20ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,8g (87%) benzyl -2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4,4-triflobutanoat dưới dạng dầu màu vàng.^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 7,38-7,35 (m, 5H), 5,26-5,20 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 2,79-2,63 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 9H).

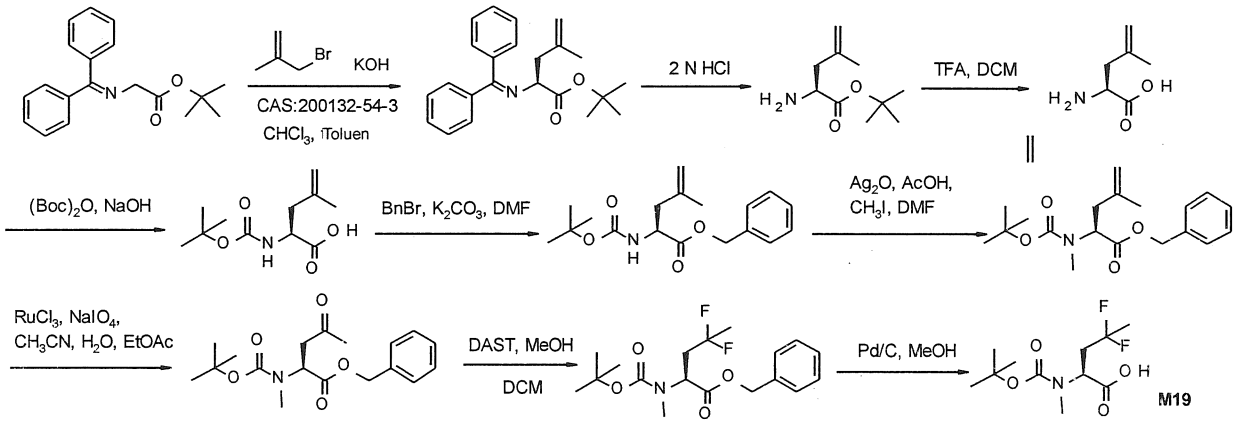


Axit 2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4,4-triflobutanoic (M17): etyl axetat (20ml), benzyl -2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4,4-triflobutanoat (3,1g, 8,58mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (300mg) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml, hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,1g (90%) axit 2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4,4-triflobutanoic dưới dạng dầu màu vàng.

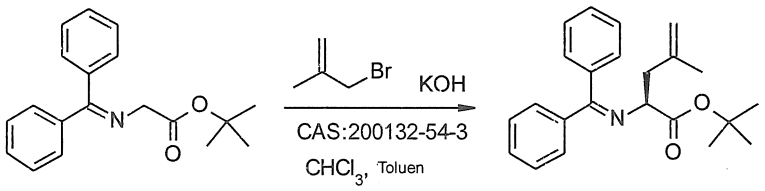
Ví dụ điều chế 12: Điều chế monome M19

Monome M19 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 12 dưới đây.

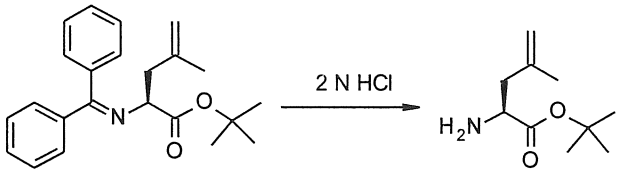
Sơ đồ 12



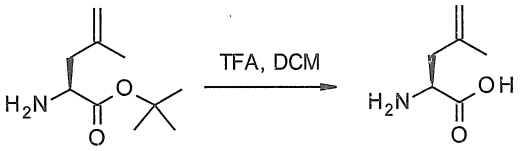
Mô tả chi tiết



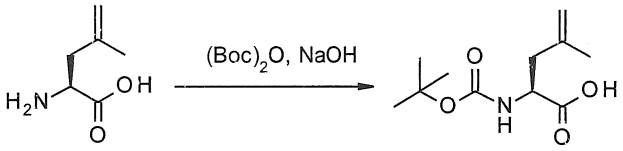
***tert*-butyl (2*S*)-2-[(diphenylmetyliden)amino]-4-metylpent-4-enoat:** *tert*-butyl 2-[(diphenylmetyliden)amino]axetat (15g, 50,78mmol, 1,00 đương lượng), 1-bromopropan-2-on (8,2g, 59,86mmol, 1,20 đương lượng), toluen (150ml), clometan (65ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần CAS:200132-54-3 (1,57g, 2,59mmol, 0,05 đương lượng) ở -20°C. Dung dịch chứa kali hydroxit (28,6g, 510,71mmol, 10,00 đương lượng) trong nước (30ml) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở -20°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 48 giờ ở -20°C. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được rửa bằng nước (50ml x 3) và nước muối (50ml x 1). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha di động, CH_3CN/H_2O(0,5% NH_3H_2O); Detectơ, UV 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 12,0g (68%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[(diphenylmetyliden)amino]-4-metylpent-4-enoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 350 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,64-7,61 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 6H), 7,19-7,16 (m, 2H), 4,74-4,72 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).



***tert*-butyl (2*S*)-2-amino-4-metylpent-4-enoat:** dung dịch chứa *tert*-butyl (2*S*)-2-[(diphenylmetyliden)amino]-4-metylpent-4-enoat (10g, 28,62mmol, 1,00 đương lượng) trong dung dịch HCl 2N (100ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml *n*-hexan và lớp nước được thu gom. Giá trị độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch $NaHCO_3$ (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 4x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,2g (79%) *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-4-metylpent-4-enoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 186 (M+H).

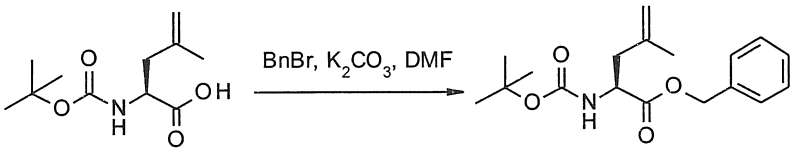


Axit (2S)-2-amino-4-metylpent-4-enoic: dung dịch chứa *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-4-metylpent-4-enoat (4,2g, 22,67mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (20ml), axit trifloaxetic (10ml)được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 3g (sản phẩm thô) axit (2S)-2-amino-4-metylpent-4-enoic dưới dạng dầu màu nâu. MS (ES, *m/z*): 128 (M-H).

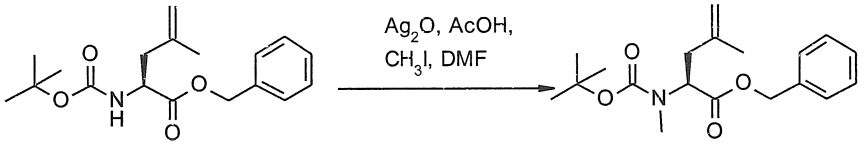


Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoic: dung dịch chứa axit (2S)-2-amino-4-metylpent-4-enoic (3g, 23,23mmol, 1,00 đương lượng) trong dioxan (100ml), $(Boc)_2O$ (7,5g, 34,36mmol, 1,50 đương lượng), dung dịch chứa natri hydroxit (3g, 75,00mmol, 3,00 đương lượng) trong nước (5ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 2x20ml n-hexan và pha nước được thu gom. Giá trị độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 6-5 bằng dung dịch HCl (2N.). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 3,5g (66%) axit

(2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoic dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 228 (M-H).

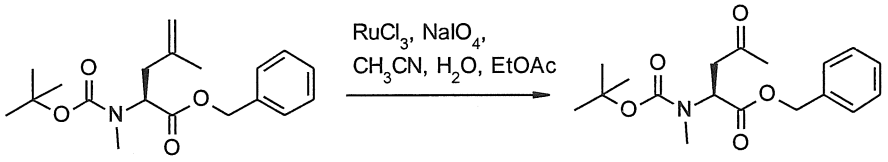


Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoat: dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoic (3,5g, 15,27mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (80ml), BnBr (3,2g, 18,71mmol, 1,20 đương lượng), kali cacbonat (6,3g, 45,58mmol, 3,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước (100ml). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x40ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 4g (82%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 320 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,39-7,33 (m, 5H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,80 (d, *J*=14,0Hz, 2H), 4,47-4,46 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

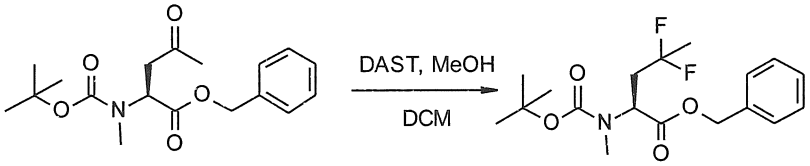


Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpent-4-enoat: dung dịch chứa benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-4-metylpent-4-enoat (5,2g, 16,28mmol, 1,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (100ml), Ag_2O (11,2g, 3,00 đương lượng), AcOH (1g, 16,65mmol, 1,00 đương lượng), CH_3I (23g, 162,04mmol, 10,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được pha loãng bằng nước (200ml)and được chiết bằng 3x70ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x50ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 4g (74%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpent-4-enoat dưới

dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 334 (M+H); 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,36 (s, 5H), 5,23 (s, 2H), 5,13-5,06 (m, 0,5H), 4,83-4,73 (m, 2,5H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,66-2,46 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,47-1,33 (m, 9H).



Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-oxopentanoat: dung dịch chứa benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpent-4-enoat (4g, 12,00mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_3CN:H_2O:EA (ml), $RuCl_3$ (124mg, 0,05 đương lượng), $NaIO_4$ (10,3g, 4,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x60ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 3g (75%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-oxopentanoat dưới dạng dầu màu nâu sáng. MS (ES, *m/z*): 336 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,35 (s, 5H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 5H), 2,24-2,22 (m, 3H), 1,49-1,31 (m, 9H).



Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-diflopentanoat: dung dịch chứa benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-oxopentanoat (500mg, 1,49mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (3ml), metanol (0,01ml) được đưa vào lọ nhỏ dung tích 30ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DAST (1,5ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước/nước đá. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch $NaHCO_3$ (bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x50ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1,8g (42%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-diflopentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 338 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,37-

7,33 (m, 5H), 5,20-5,09 (m, 2H), 4,82-4,59 (m, 1H), 2,77-2,76 (m, 3H), 2,57-2,47 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,41-1,30 (m, 9H).

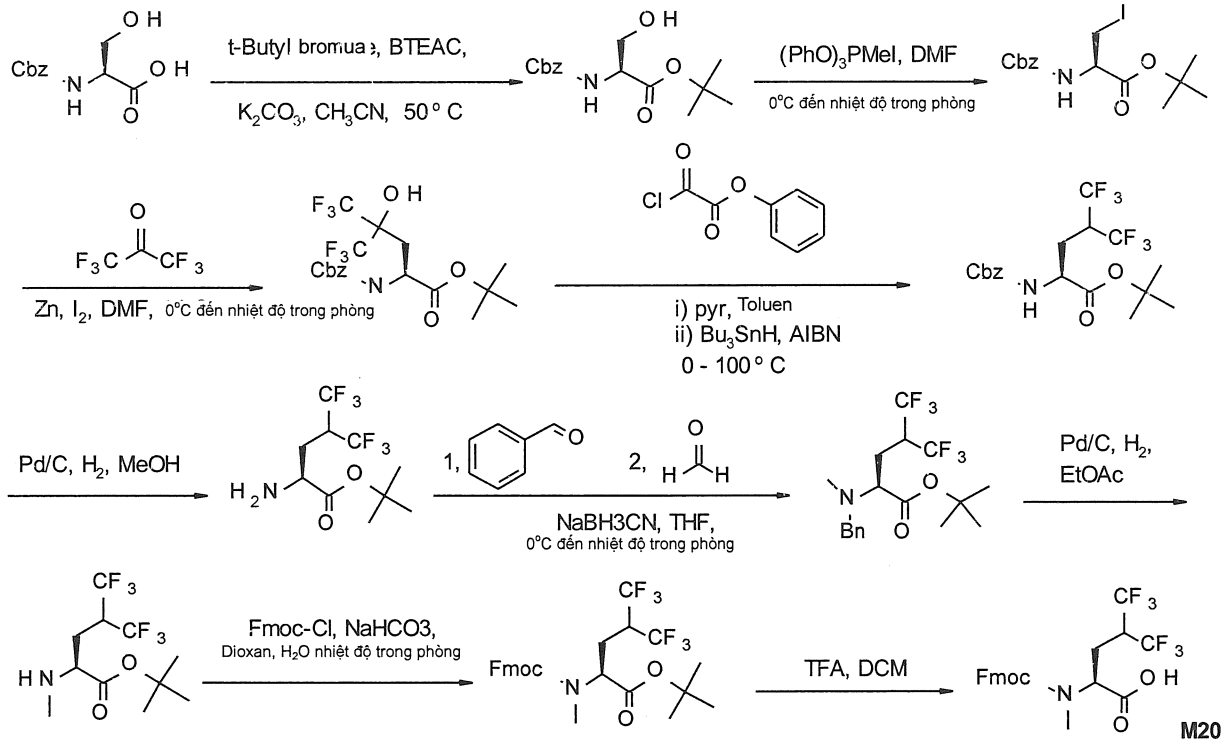


Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-diflopentanoic (M19): dung dịch chứa benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-diflopentanoat (900mg, 2,52mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (20ml), paladi trên cacbon (50mg) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 700mg (sản phẩm thô) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-diflopentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.MS (ES, m/z): 268 (M+H).

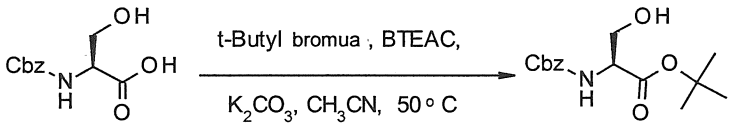
Ví dụ điều chế 13: Điều chế monome M20

Monome M20 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 13 dưới đây.

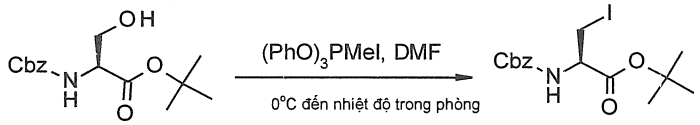
Sơ đồ 13



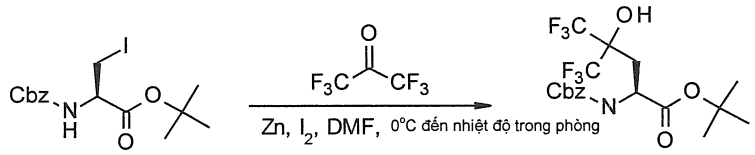
Mô tả chi tiết



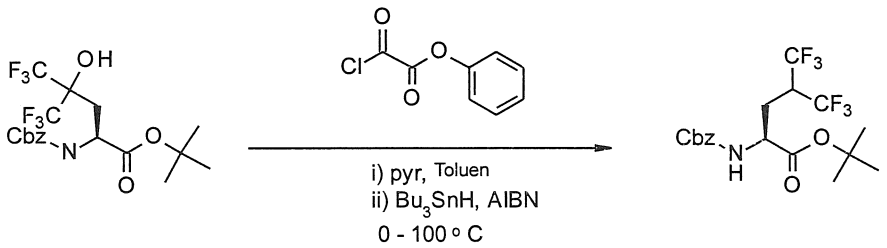
***tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-hydroxypropanoat:** axit (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-hydroxypropanoic (50g, 209,01mmol, 1,00 đương lượng), axetonitril (400ml),kali kali metanperoxoat (180g, 1,29mol, 6,50 đương lượng), benzyltrietylazani clorua (47g, 206,35mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 2 lít. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 5giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, 2-bromo-2-metylpropan (250ml, 10,20 đương lượng) được thêm vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 50°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 1,5 lít etyl axetat. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 1x500ml H_2O. Lớp hữu cơ được rửa bằng 2x400ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 39g (63%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 296 (M+H).



***tert*-butyl (2*R*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-iodopropanoat:** *N,N*-dimetylformamit (150ml), *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-hydroxypropanoat (20g, 67,72mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phầnmetyltriphenoxyphosphoni iodua (43g, 95,09mmol, 1,30 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C bằng thùng nước/nước đá. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 30g natri bicacbonat. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 260ml H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x300ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 2x200ml natri hydroxit trong nước (0,05mol/l). Lớp hữu cơ được rửa bằng 1x200ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100-1:30). Quá trình này sẽ tạo ra 20g (73%) *tert*-butyl (*2R*)2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-iodopropanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 406 (M+H).

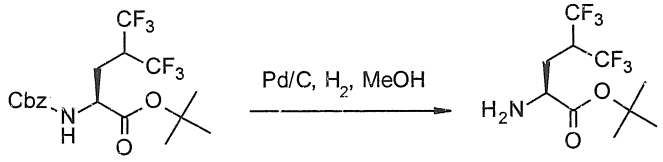


***tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-hydroxy-4-(triflometyl)pentanoat:** *N,N*-dimetylformamit (50ml), kẽm (16g, 244,61mmol, 5,00 đương lượng), diiodan (1,25g, 4,92mmol, 0,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ, hỗn hợp tạo thành được khuấy, tiếp đó hỗn hợp phản ứng sẽ chuyển thành không màu, *tert*-butyl (*2R*)2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-iodopropanoat (20g, 49,35mmol, 1,00 đương lượng) và I2 (1,25g, 4,92mmol, 0,10 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng tạo thành. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa hexaflopropan-2-on (100ml, 3,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (50ml) ở -30°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 500ml nước đá-nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x200ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x100ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký HPLC điều chế nhanh theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha di động, CH3CN/H_2O=30% tăng lên đến CH_3CN/H_2O=65% trong vòng 20 phút; Detectơ, UV 220nm. Quá trình này sẽ tạo ra 17g (77%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-hydroxy-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 446 (M+H);^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ7,52-7,3 (m, 5H), 6,15-5,80 (br, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

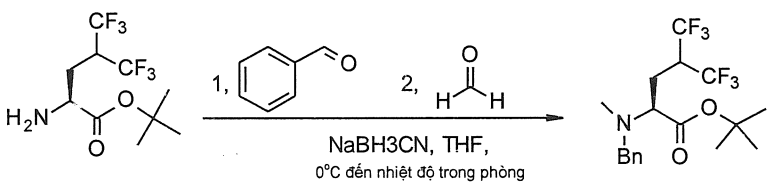


***tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat:** Tol (50ml), *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-hydroxy-4-(triflometyl)pentanoat (12,34g, 27,71mmol, 1,00 đương lượng), phenyl 2-clo-2-oxoaxetat (7,4g, 40,09mmol, 1,45 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ.

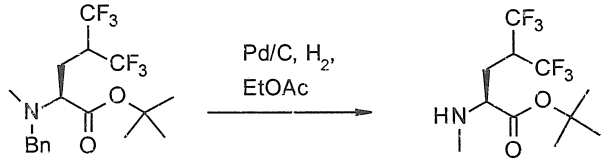
Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt pyridin (3g, 37,93mmol, 1,40 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. AIBN (1,8g, 10,96mmol, 0,40 đương lượng) được thêm vào dung dịch này và sản phẩm thô được cho vào tributyltin hydrua (14,4g, 49,65mmol, 1,80 đương lượng) và toluen ở 100°C trong một thùng dầu.. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 100°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 100ml ete. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 30g KF/Al2O3, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100-1:30). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký HPLC điều chế nhanhtheo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha di động, CH3CN/H_2O=40% tăng lên đến CH3CN/H_2O=78% trong vòng 20 phút; Detectơ, UV 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 1,2g (10%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 430 (M+H);^{1}H NMR: (300MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 7,46-7,31 (m, 5H), 5,46-5,30 (br, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 1H), 2,45-2,00 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).



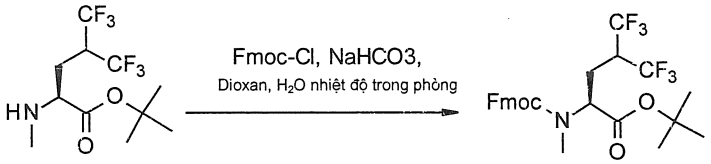
***tert*-butyl (2*S*)-2-amino-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat:** paladi trên cacbon (400mg), metanol (40ml), *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat (2,1g, 4,89mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml, hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1,4g (97%) *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 296 (M+H).



***tert*-butyl (2*S*)-2-[benzyl(metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat:** tetrahydrofuran (40ml), *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat (1,35g, 4,57mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm benzaldehyt (1,17g, 11,03mmol, 2,50 đương lượng) từng giọt ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. $NaBH_3CN$ (820mg, 13,23mmol, 3,00 đương lượng) được thêm từng phầnvào dung dịch này ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Formaldehyt (330mg, 10,99mmol, 2,50 đương lượng) được thêm từng phần vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. $NaBH_3CN$ (820mg, 13,23mmol, 3,00 đương lượng) được thêm từng phầnvào dung dịch này ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế(ete:n-hexan=1:1).Quá trình này sẽ tạo ra 800mg (44%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[benzyl(metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 400 (M+H).

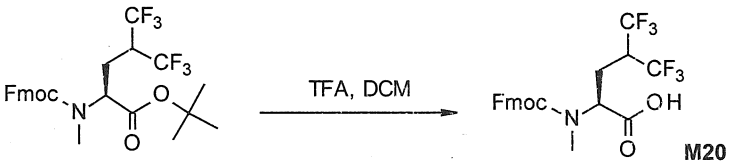


***tert*-butyl (2*S*)-5,5,5-triflo-2-(metylamino)-4-(triflometyl)pentanoat:** *tert*-butyl (2*S*)-2-[benzyl(metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat (240mg, 0,60mmol, 1,00 đương lượng), etyl axetat (10ml), paladi trên cacbon (50mg)được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. H2 (khí) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình này sẽ tạo ra 130mg (70%) *tert*-butyl (2*S*)-5,5,5-triflo-2-(metylamino)-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng dầu không màu. MS(ES, m/z): 310 (M+H).



***tert*-butyl (2*S*)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat:** dioxan (2ml), nước (1 giọt), *tert*-butyl (2*S*)-5,5,5-triflo-2-(metylamino)-4-(triflometyl)pentanoat (130mg, 0,42mmol, 1,00 đương lượng), $NaHCO_3$ (43mg, 0,51mmol, 1,20 đương lượng), 9H-floren-9-ylmetyl

cloroformate (120mg, 0,46mmol, 1,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 8ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế(EtOAc:PE=1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 150mg (67%) *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(9*H*-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 554 (M+Na).



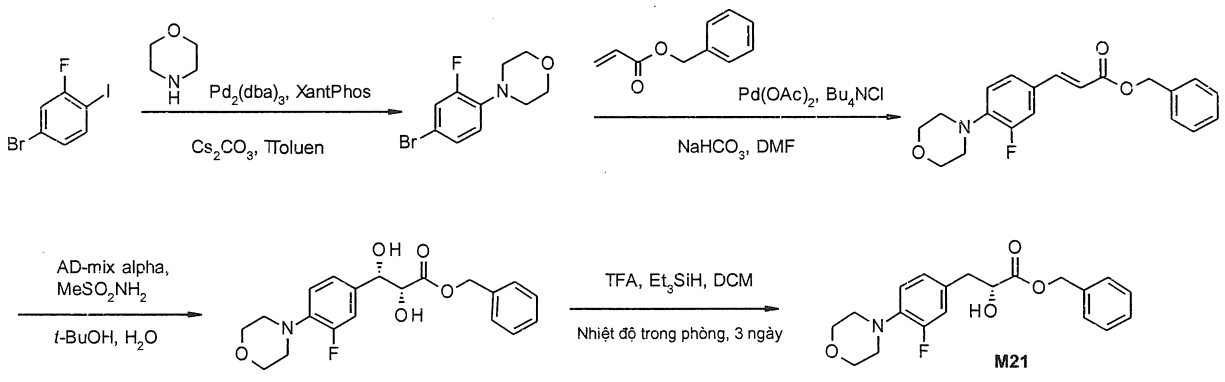
M20

Axit (2S)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoic (M20): diclometan (10ml), *tert*-butyl (2*S*)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat (150mg, 0,28mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt axit trifloaxetic (3ml) kết hợp khuấy. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 210mg axit (2S)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoic dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 476 (M+H);^{1}H NMR: (300MHz, $CDCl_3$, *ppm*): 7,82-7,78 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 4H), 4,82-4,30 (m, 5H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,60-2,20 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 14: Điều chế monome M21

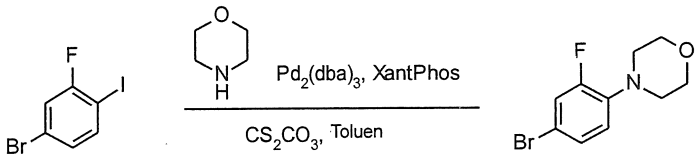
Monome M21 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 14 dưới đây.

Sơ đồ 14

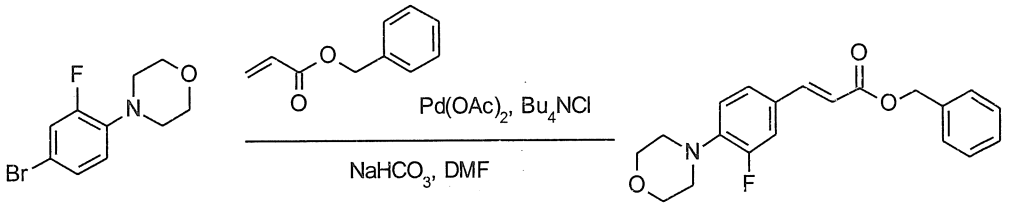


M21

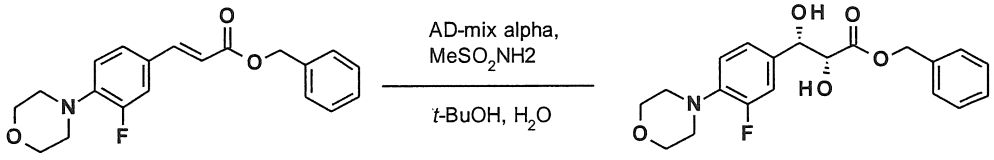
Mô tả chi tiết



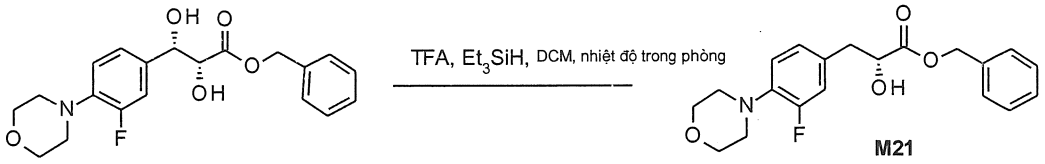
4-(4-Bromo-2-flophenyl)morpholin: dung dịch chứa 4-bromo-2-flo-1-iodobenzen (15g, 49,85mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (300ml). $Pd_2(dba)_3$ (1,3g, 1,42mmol, 0,03 đương lượng). Cs_2CO_3 (41g, 125,45mmol, 2,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ,. XantPhos (2,9g, 5,01mmol, 0,10 đương lượng). morpholin (4,3g, 49,36mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 100°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 150ml nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 10,5g (81%) 4-(4-bromo-2-flophenyl)morpholin dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 260 (M+H).



Benzyl (2*E*)**-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]prop-2-enoat:** 4-(4-bromo-2-flophenyl)morpholin (1,25g, 4,81mmol, 1,00 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (50mg, 0,22mmol, 0,05 đương lượng), dung dịch chứa natri bicacbonat (810mg, 9,64mmol, 2,00 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (30ml), Bu_4NCl (2,7g, 9,72mmol, 2,00 đương lượng), benzyl prop-2-enoat (1,6g, 9,87mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 36 giờ ở 100°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 4x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x60ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 10,5g (80%) benzyl (2*E*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]prop-2-enoat dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 342 (M+H).



Benzyl (2*R*, 3*S*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2,3-dihydroxypropanoat: dung dịch chứa AD-mix-α (12,3g) trong *tert*-Butanol/H_2O (60:60ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần benzyl (2*E*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]prop-2-enoat (3g, 8,79mmol, 1,00 đương lượng) ở 0°C. $MeSO_2NH_2$ (1,23g, 1,00 đương lượng) được thêm từng phần vào dung dịch này ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm Na_2SO_3. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x60ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không.Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 9,5g (72%) benzyl (2*R*, 3*S*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2,3-dihydroxypropanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 376 (M+H).

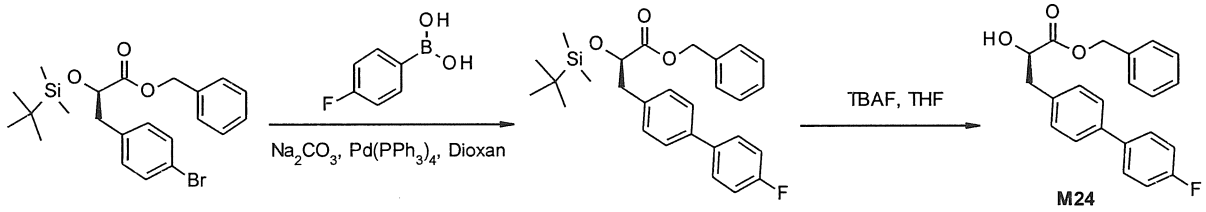


Benzyl (2*R*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M21): lọ nhỏ dung tích 40ml, được đưa vào dung dịch chứa benzyl (2*R*, 3*S*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2,3-dihydroxypropanoat (900mg, 2,40mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2ml), Et_3SiH (4ml), axit trifloaxetic (2ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x80ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x60ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không.Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 4,1g (48%) benzyl (2*R*)-3-[3-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu màu hơi đỏ. MS (ES, *m/z*): 360 (M+H).

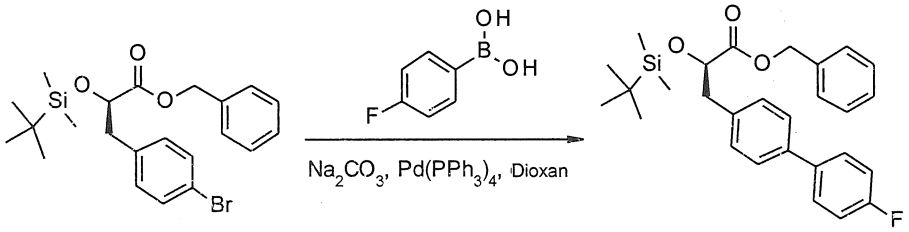
Ví dụ điều chế 15: Điều chế monome M24

Monome M24 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 15 dưới đây.

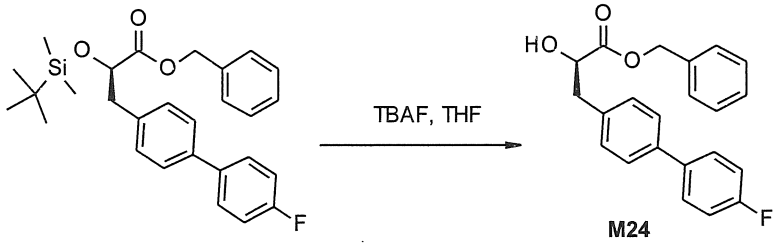
Sơ đồ 15



Mô tả chi tiết



Benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]propanoat: axit (4-flophenyl)boronic (1g, 7,15mmol, 1,50 đương lượng), dioxan (20ml), nước (2ml), benzyl (*2R*)3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat (2g, 4,45mmol, 1,00 đương lượng), natri cacbonat (1,2g, 11,32mmol, 2,50 đương lượng), Pd(PPh3)4 (250mg, 0,22mmol, 0,05 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 70°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với ete dầu mỏ. Quá trình này sẽ tạo ra 2,1g (sản phẩm thô) benzyl (*2R*)2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]propanoat dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,70-7,54 (m, 4H), 7,45 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 8H), 7,16 (d, *J*=4,2Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,06-2,86 (m, 2H), 0,73 (s, 9H), -0,13 (s, 3H), -0,23 (s, 3H).



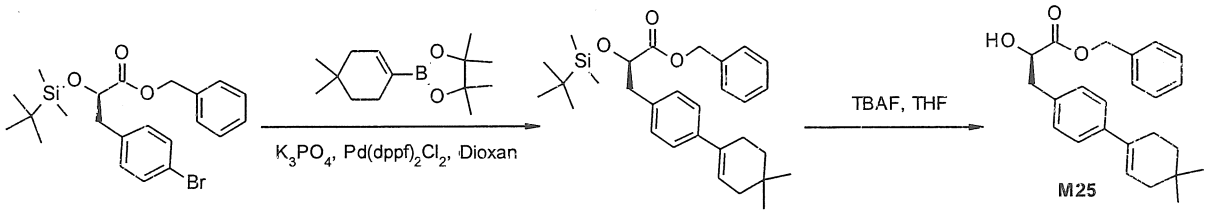
Benzyl (2*R*)-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M24): (*2R*)2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]propanoat (2,1g, 4,52mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (50ml). Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm TBAF (1,5g, 5,74mmol, 1,30 đương lượng) từng phần ở 0°C. Dung dịch tạo thành

được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x60ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x50ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 1,2g (76%) benzyl (*2R*)3-[4-(4-flophenyl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn thô màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 7H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,27-5,15 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 2H).

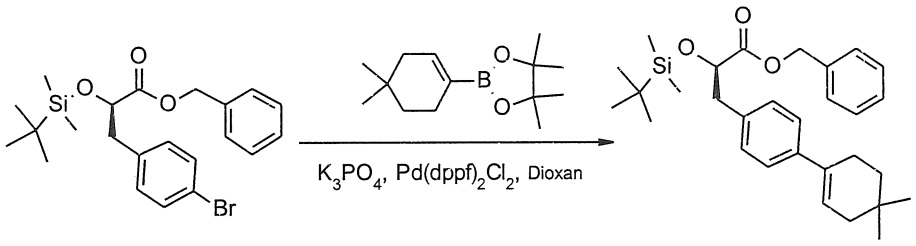
Ví dụ điều chế 16: Điều chế monome M25

Monome M25 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 16 dưới đây.

Sơ đồ 16

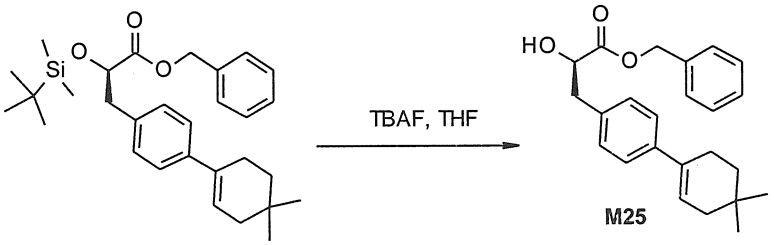


Mô tả chi tiết



Benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]propanoat: benzyl (*2R*)3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat (1,58g, 3,52mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (1g, 4,23mmol, 1,20 đương lượng), K_3PO_4 (1,86g, 8,76mmol, 2,50 đương lượng), Pd(dppf)2Cl2 (130mg, 0,18mmol, 0,05 đương lượng), dioxan (25ml), nước (2,5ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 75°C. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl

axetat/ete dầu mỏ (1:50). Quá trình này sẽ tạo ra 1,5g (89%) benzyl (*2R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,40-7,28 (m, 7H), 7,17 (d,*J*=4,0Hz, 2H), 6,07 (t, *J*=3,9Hz, 1H), 5,23- 5,13 (m, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,57 (t, *J*=6,1Hz, 2H), 1,01 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), -0,07 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

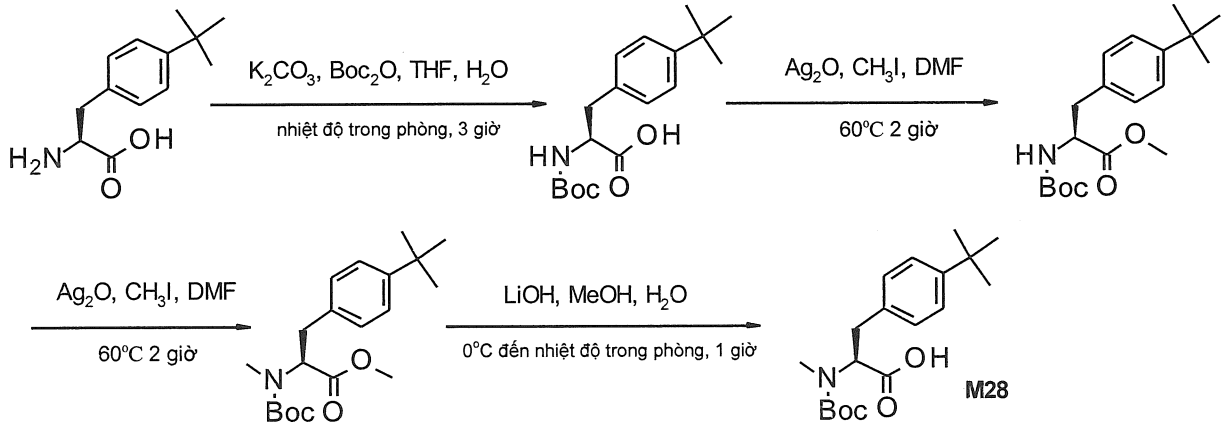


Benzyl (2*R*)-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M25): benzyl (*2R*)2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]propanoat (1,5g, 3,13mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (25ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa TBAF (980mg, 3,75mmol, 1,20 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 12ml nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x25ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x30ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 1g (88%) benzyl (*2R*)3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 365 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,41-7,28 (m, 7H), 7,11 (d,*J*=4,0Hz, 2H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,60-1,52(m, 2H), 0,99 (s, 6H).

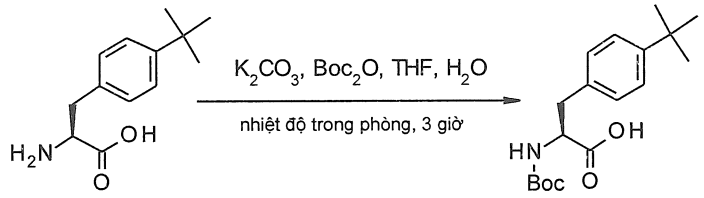
Ví dụ điều chế 17: Điều chế monome M28

Monome M28 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 17 dưới đây.

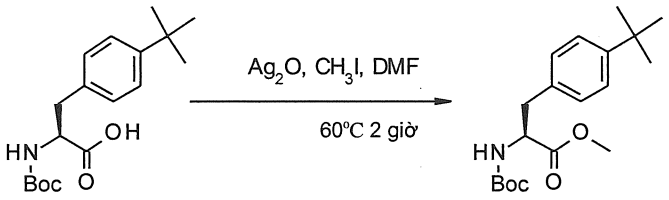
Sơ đồ 17



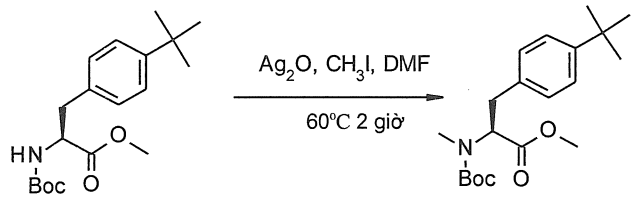
Mô tả chi tiết



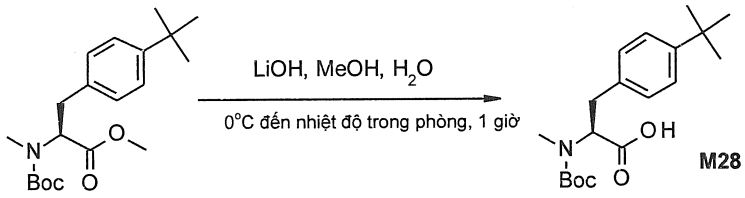
Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic: tetrahydrofuran (140ml), (2*S*)-2-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic acid (7g, 31,63mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa kali cacbonat (10,9g, 78,87mmol, 2,50 đương lượng) trong H_2O (25ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. được thêm vào dung dịch này dung dịch chứa Boc_2O (10,2g, 46,74mmol, 1,50 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 6 bằng hydro clorua (3mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x50ml nước muối. Các lớp được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 14 gof axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 322 (M+H).



Metyl (2S)**-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat:** *N,N*-dimetylformamit (80ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic (10,1g, 31,42mmol, 1,00 đương lượng), Ag_2O (14,6g, 2,00 đương lượng), CH_3I (5,4g, 38,04mmol, 1,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 60°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 200ml nước đá-nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x50ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 11,7g (sản phẩm thô) metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 336 (M+H).



Metyl (2S)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat: *N,N*-dimetylformamit (150ml), metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat (11,7g, 34,88mmol, 1,00 đương lượng), Ag_2O (16g, 3,00 đương lượng), CH_3I (14,7g, 103,56mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 400ml nước đá-nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x300ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x100ml nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 13,7g (sản phẩm thô) metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng.

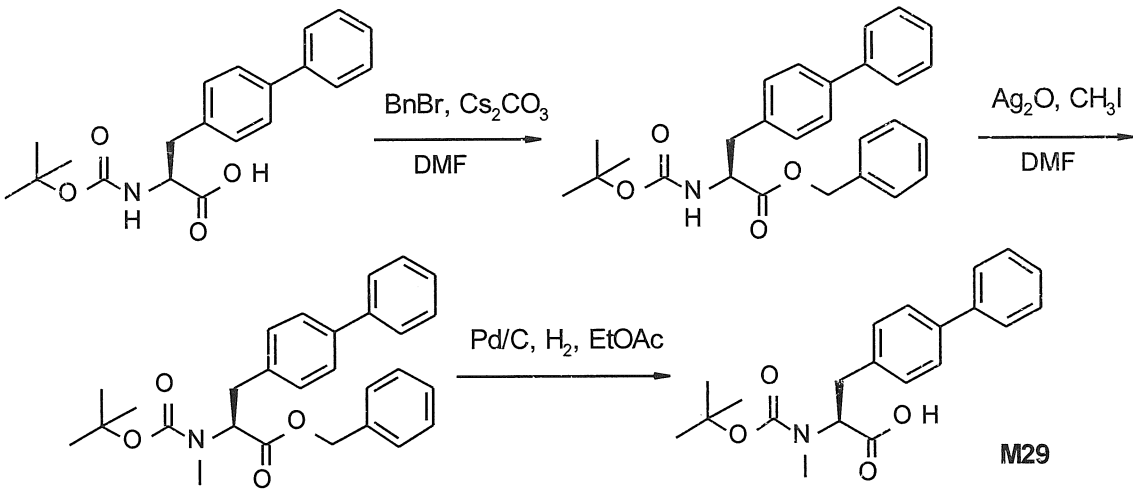


Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic (M28): metanol (200ml), metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat (13,7g, 39,20mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt dung dịch chứa LiOH (9,4g, 392,48mmol, 10,00 đương lượng) trong H_2O (40ml) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 7 bằng hydro clorua (12mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 10g (76%) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic dưới dạng dầu không màu.MS (ES, m/z): 336(Ms+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,17-7,11(m, 2H), 4,90-4,63 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,15-2,89 (m, 1H), 2,75 (d, *J*=22,8Hz, 3H),1,47-1,23 (m, 18H).

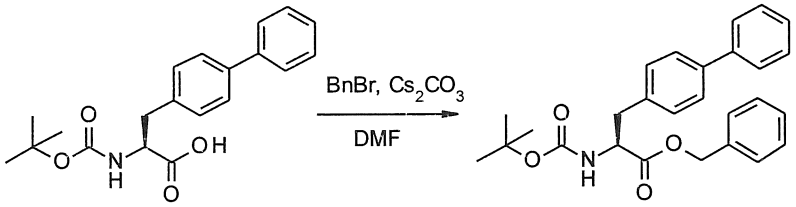
Ví dụ điều chế 18: Điều chế monome M29

Monome M29 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 18 dưới đây.

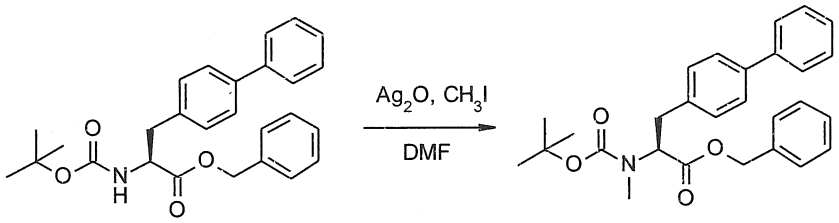
Sơ đồ 18



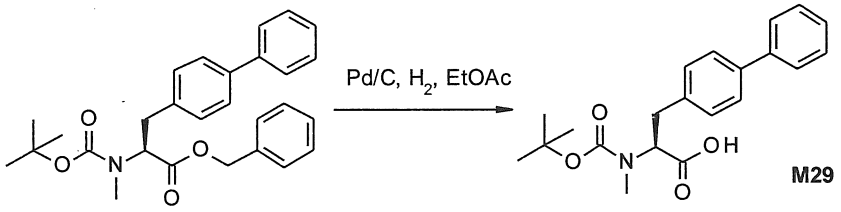
Mô tả chi tiết



Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat: *N,N*-dimetylformamit (20ml), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoic (3g, 8,79mmol, 1,00 đương lượng), Cs_2CO_3 (9g, 27,62mmol, 3,14 đương lượng), BnBr (1,6g, 9,36mmol, 1,06 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4). Quá trình này sẽ tạo ra 4,5g benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 432(M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,59-7,11(m, 14H), 5,23-5,19(m, 2H), 5,05-5,04(m, 0,5H), 4,72-4,65(m, 0,5H), 3,15-3,14(m, 2H), 1,44(s,9H).



Benzyl (2S)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat: Benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat (4,5g, 10,43mmol, 1,00 đương lượng), Ag_2O (4,8g), CH_3I (7,4g, 52,13mmol, 5,00 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 2,4g (52%) benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 446 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz,CD_3OD): δ7,59-7,28(m, 14H),5,22(s, 2H),4,80-4,71(m,1H), 3,37-3,11(m,2H), 2,71(s,3H), 1,48-1,45(m,9H)

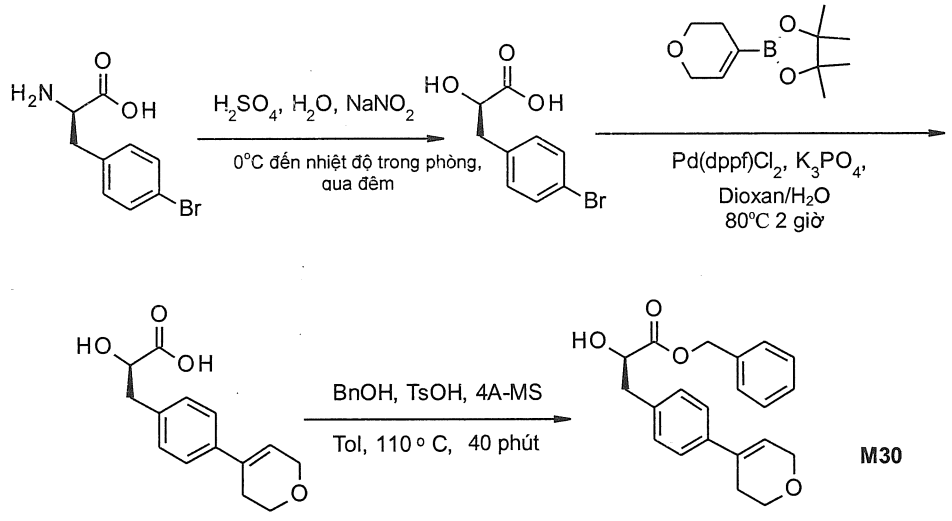


Axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoic (M29): etyl axetat (10ml), benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat (2,4g, 5,39mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (0,4g), hydro (lượng đủ, theo g) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1,4g (73%) axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoic dưới dạng dầu không màu.

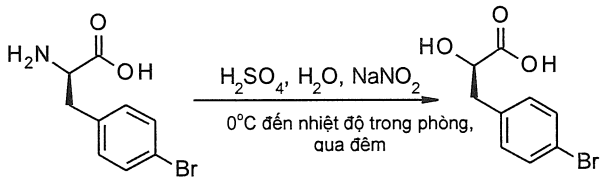
Ví dụ điều chế 19: Điều chế monome M30

Monome M30 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 19 dưới đây.

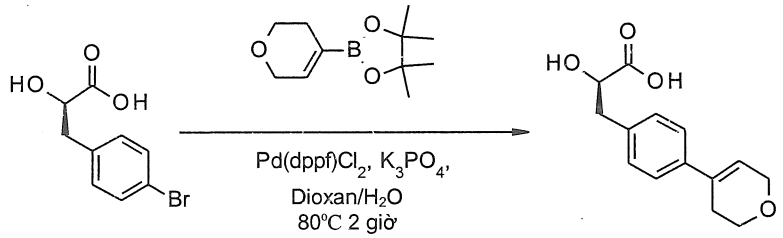
Sơ đồ 19



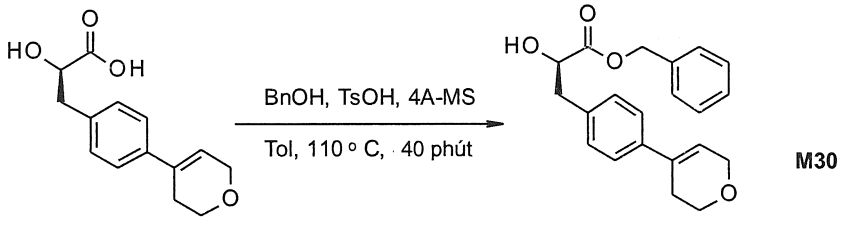
Mô tả chi tiết



Axit (2R)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic: axit sulfuric/H_2O (0,5mol/l) (3,2 lít), axit (*2R*)2-amino-3-(4-bromophenyl)propanoic (100g, 409,69mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 4 cổ dung tích 5 lít. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa $NaNO_2$ (350g, 5,07mol, 12,38 đương lượng) trong H_2O (500ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô trong lò dưới áp suất giảm. Quá trình này sẽ tạo ra 146g (73%) (*2R*)3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic acid dưới dạng chất rắn màu trắng.MS (ES, *m/z*): 243(M-H).



Axit (2R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic: dioxan (500ml), H_2O (50ml), axit (2R)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic (30g, 122,41mmol, 1,00 đương lượng), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (40g, 190,41mmol, 1,60 đương lượng), K_3PO_4 (65g, 306,21mmol, 2,50 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,5g, 6,15mmol, 0,05 đương lượng) được đưa vàobình đáy tròn dung tích 1 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 75°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 100ml ete. Chất rắn được lọc ra. Chất rắn được hòa tan trong 10ml H_2O và 500ml THF. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 4-5 bằng hydro clorua (12mol/l). Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 28g (92%) axit (2R)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic dưới dạng chất rắn màu nâu sáng.MS (ES, *m/z*): 249(M+H).



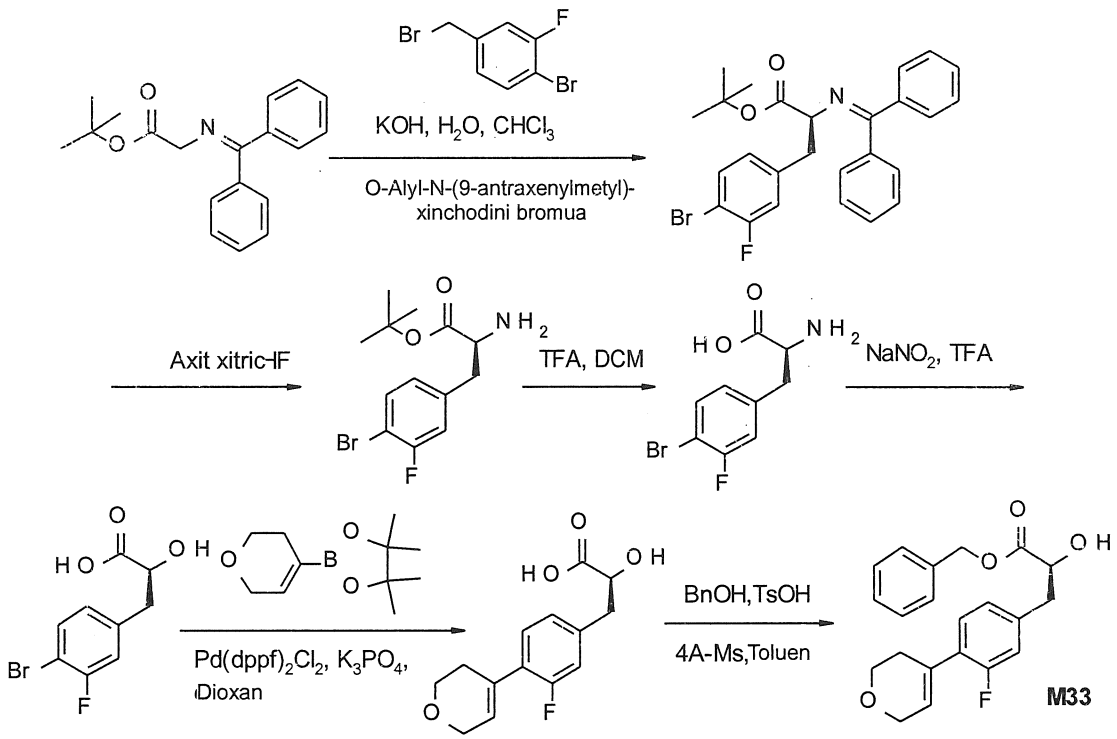
M30

Benzyl (2*R*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M30): toluen (300ml), axit (*2R*)3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic (9g, 36,25mmol, 1,00 đương lượng), phenylmetanol (10,3g, 95,25mmol, 2,50 đương lượng), TsOH (2g, 11,61mmol, 0,30 đương lượng), 4A-MS (5,4g) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 40 phút at 110°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 24g (98%) benzyl (*2R*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 339 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,62-7,30(m, 7H),7,13(d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,12-6,10(m,1H), 5,24(s,2H), 4,52-4,48(m,1H), 4,35-4,32(m,2H), 3,96-3,92(m,2H), 3,16-2,95(m, 2H), 2,67-2,49(m,2H).

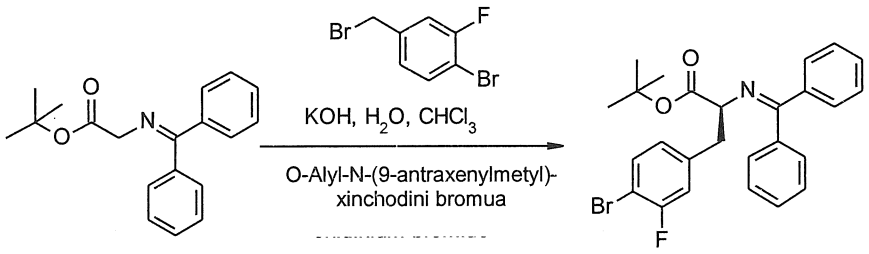
Ví dụ điều chế 20: Điều chế monome M33

Monome M33 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 20 dưới đây.

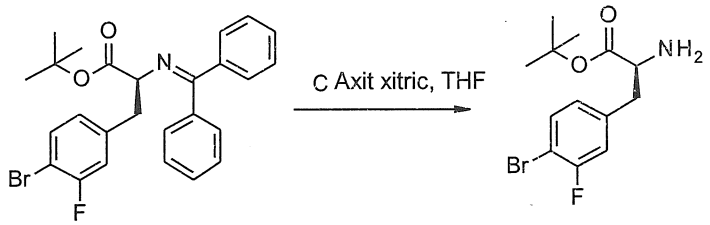
Sơ đồ 20



Mô tả chi tiết

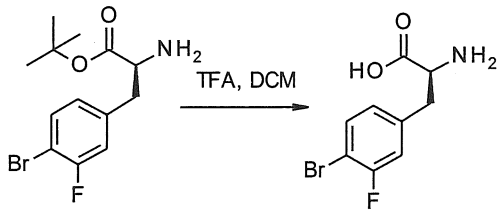


***tert*-butyl (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-[(diphenylmetyliden)amino]propanoat:** *tert*-butyl 2-[(diphenylmetyliden)amino]axetat (30g, 101,57mmol, 1,00 đương lượng), toluen (315ml), dung dịch chứa 1-bromo-4-(bromometyl)-2-flobenzen (54g, 201,55mmol, 1,98 đương lượng) trong cloroform (135ml), *O*-allyl-*N*-(9-antraxenylmetyl)xinchonidini bromua (1,1g, 2,09mmol, 0,02 đương lượng), kali hydroxit (56g, 998,04mmol, 9,83 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở -20°C. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 1000ml EA. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x1000ml H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột sắc ký pha ngược C18 cùng với H_2O/ACN (1/9). Quá trình này sẽ tạo ra 28g (57%) *tert*-butyl (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-[(diphenylmetyliden)amino]propanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 482 (M+H).

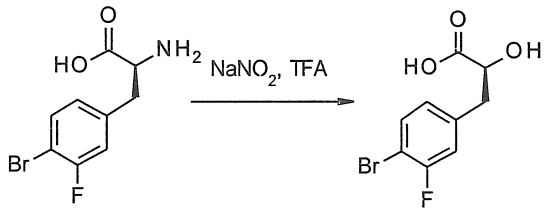


***tert*-butyl (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoat:** *tert*-butyl (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-[(diphenylmetyliden)amino]propanoat (28g, 58,04mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (580ml), axit xitric (580ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2 lít. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 1000ml nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x200ml ete và lớp nước được thu gom. Giá trị độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat và được chiết bằng 3x300ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không. Quá trình này

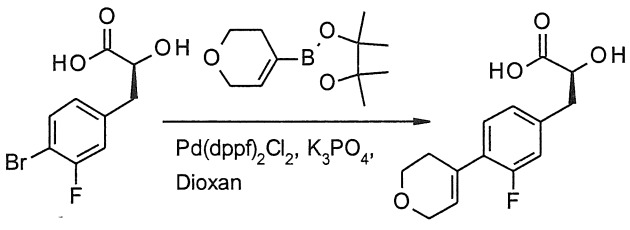
sẽ tạo ra 14,8g (80%) *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 318 (M+H).



Axit (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoic: *tert*-butyl (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoat (5,9g, 18,54mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (200ml), axit trifloaxetic (21g, 185,77mmol, 10,02 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml,. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột sắc ký pha ngược C18 cùng với H_2O/ACN (1/3). Quá trình này sẽ tạo ra 5,4g (sản phẩm thô) axit (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 262 (M+H).

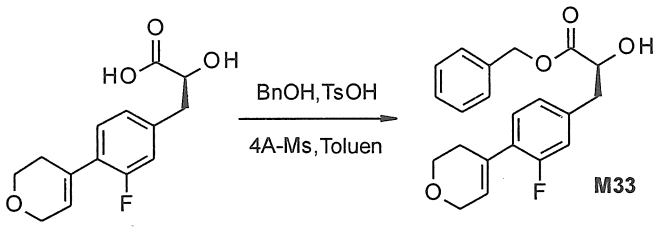


Axit(2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-hydroxypropanoic: axit (2*S*)-2-amino-3-(4-bromo-3-flophenyl)propanoic (5,4g, 20,60mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (28,3g, 250,35mmol, 12,15 đương lượng), nước (180ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml, dung dịch chứa $NaNO_2$ (17,1g, 247,83mmol, 12,03 đương lượng) trong nước (180ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp ở trên Dung dịch tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Quá trình này sẽ tạo ra 3,1g (57%) (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-hydroxypropanoic axit dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.



Axit (2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic: axit (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-hydroxypropanoic (3g,

11,40mmol, 1,00 đương lượng), 2-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (4,8g, 22,85mmol, 2,00 đương lượng), K_3PO_4 (7,28g, 34,30mmol, 3,01 đương lượng), dioxan (180ml), nước (18ml), Pd(dppf)Cl_2 (1,67g, 2,28mmol, 0,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở 80°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng 900ml ete. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong 200ml tetrahydrofuran. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 3-4 bằng hydro clorua. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/10). Quá trình này sẽ tạo ra 2,63g (87%) (2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic axit as brown solid.MS (ES, *m/z*): 265 (M-H).

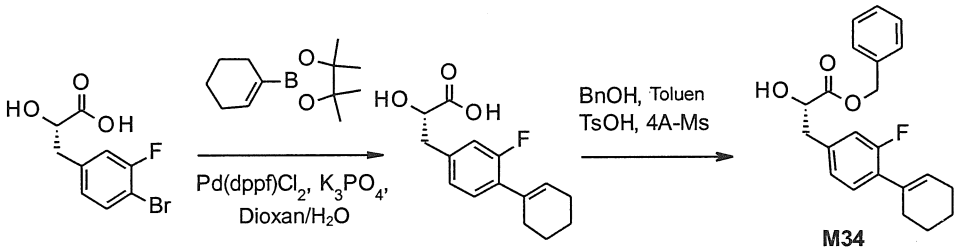


Benzyl(2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat (M33): axit (2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic (1g, 3,76mmol, 1,00 đương lượng), BnOH (1,1g), TsOH (160mg, 0,93mmol, 0,25 đương lượng), 4A-Ms (1g), toluen (20ml)được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở 110°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4). Quá trình này sẽ tạo ra 350mg (26%) benzyl (2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu màu nâu.^{1}HNMR (300MHz,CD_3OD): δ 7,37-7,29 (m,5H), 7,20-7,15(m,1H), 6,97-6,92(m,2H), 6,02(br, 1H), 5,19(s,2H), 4,44-4,40(m, 1H), 4,30-4,27(m,2H), 3,92-3,885(m,2H), 3,33-2,90(m, 2H), 2,47-2,46(m,2H).

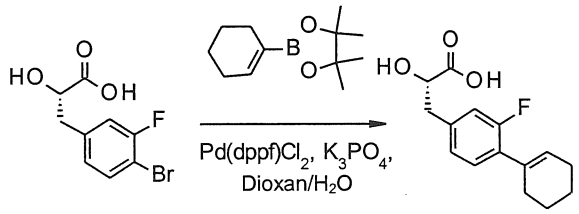
Ví dụ điều chế 21: Điều chế monome M34

Monome M34 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 21 dưới đây.

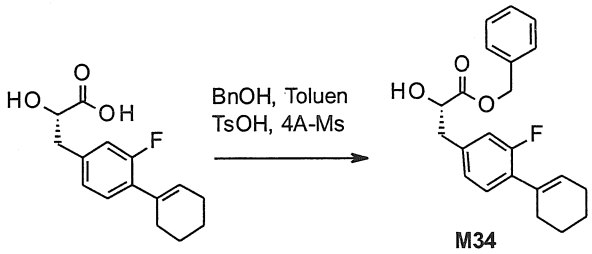
Sơ đồ 21



Mô tả chi tiết



Axit (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic: dioxan/H_2O (20/2ml), axit (2*S*)-3-(4-bromo-3-flophenyl)-2-hydroxypropanoic (830mg, 3,16mmol, 1,00 đương lượng), 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (790mg, 3,80mmol, 1,20 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (115mg, 0,16mmol, 0,05 đương lượng), K_3PO_4 (2g, 9,42mmol, 3,00 đương lượng) được đưa vào vào bình đáy tròn dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở 80°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 20ml ete. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 20ml THF. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 4 bằng hydro clorua (12mol/l). Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1g (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic axit dưới dạng chất rắn màu nâu.MS (ES, *m/z*): 263 (M-H).



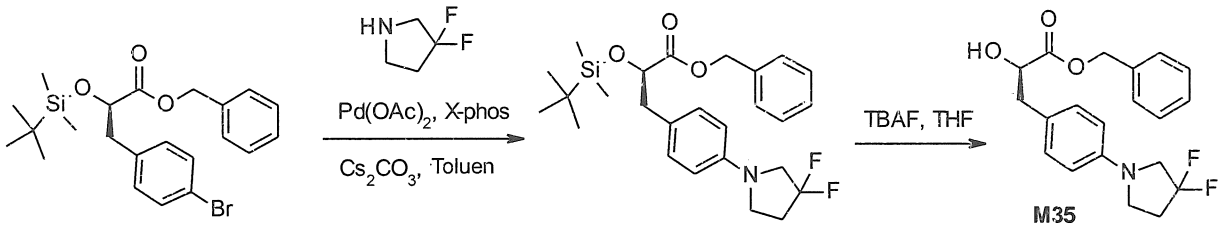
Benzyl (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat (M34): tol (40ml), axit (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoic (1g, 3,78mmol, 1,00 đương lượng), BnOH (0,8g, 2,00 đương lượng), TsOH (130mg, 0,75mmol, 0,20 đương lượng), 4A-Ms (0,3g) được đưa vào

bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 110°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20-1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 730g (sản phẩm thô) benzyl (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, *m/z*): 355 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,33 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 5,25 (s,2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 3,13-2,91(m,2H), 2,35 (br, 2H), 2,22 (br,2H), 1,87-1,58(m, 4H).

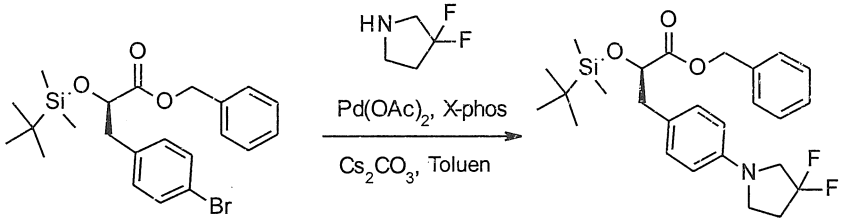
Ví dụ điều chế 22: Điều chế monome M35

Monome M35 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 22 dưới đây.

Sơ đồ 22

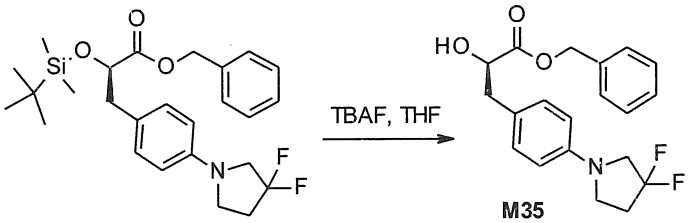


Mô tả chi tiết



Benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]propanoat: benzyl (2*R*)-3-(4-bromophenyl)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat (5g, 11,12mmol, 1,00 đương lượng), toluen (100ml), 3,3-diflopyrrolidine hydroclorua (4,7g, 32,74mmol, 3,00 đương lượng), X-Phos (2,1g, 0,40 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (500mg, 2,23mmol, 0,20 đương lượng), Cs_2CO_3 (14,3g, 43,89mmol, 4,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 90°C. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:30). Quá trình này sẽ tạo ra 4,2g (79%) benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 476

(M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 7,37-7,30 (m, 5H), 7,10 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 6,50 (d, *J*=4,2Hz, 2H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,66 (t, *J*=13,2Hz, 2H), 3,51 (t, *J*=6,9Hz, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,10 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).



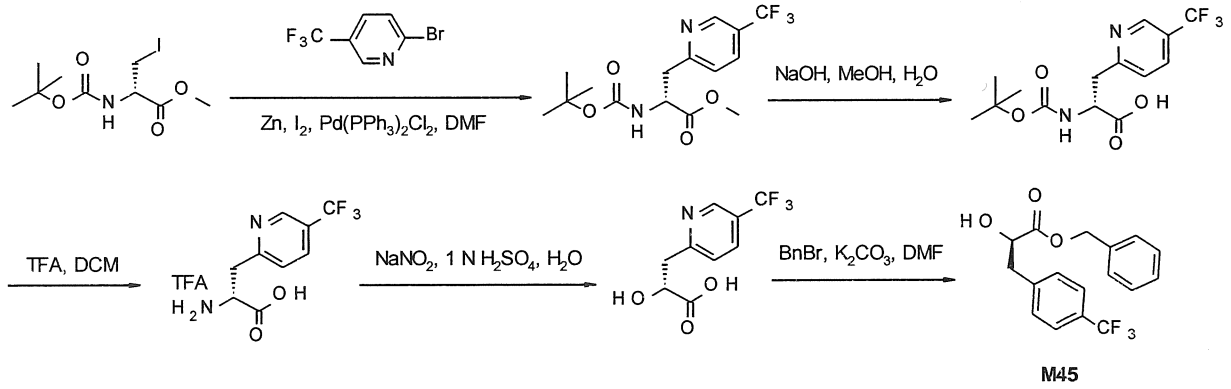
M35

Benzyl (2*R*)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M35): benzyl (2*R*)-2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]propanoat (4,2g, 8,83mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (80ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt TBAF (4,6g, 17,59mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 100ml nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x50ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 2,5g (78%) benzyl (2*R*)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 362 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 7,38-7,24 (m, 5H), 7,04 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 6,51 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,64 (t, *J*=13,5Hz, 2H), 3,42 (t, *J*=6,9Hz, 2H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,58-2,44 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 23: Điều chế monome M45

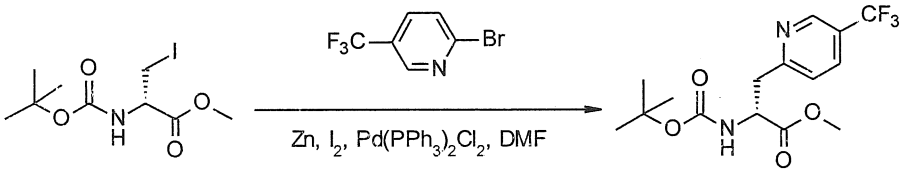
Monome M45 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 23 dưới đây.

Sơ đồ 23

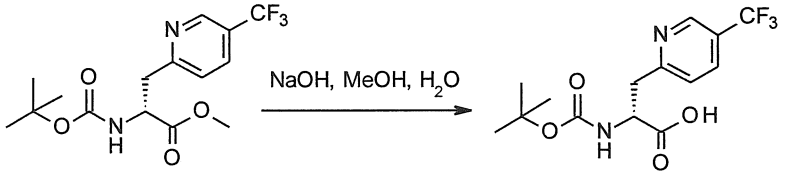


M45

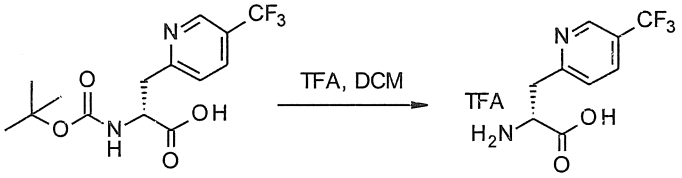
Mô tả chi tiết



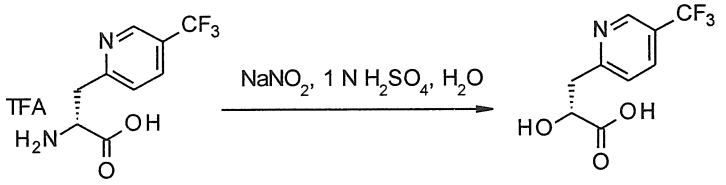
Metyl (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat: Zn (1,35g), *N,N*-dimetylformamit (100ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm I_2 (188,1mg) làm nhiều mẻ ở 50°C trong 10 phút. Metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-iodopropanoat (6g, 18,23mmol, 1,00 đương lượng) được thêm vào dung dịch này làm nhiều mẻ ở 0°C trong 30 phút. 2-bromo-5-(triflometyl)pyridin (3,3g, 14,60mmol, 0,80 đương lượng) được thêm làm nhiều mẻ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,04g, 1,48mmol, 0,08 đương lượng) được thêm làm nhiều mẻ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 50ml H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 6x100ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4). Các phân đoạn thu gom được được kết hợp lại và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 5g (79%) metyl (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 349 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,80 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,32 (d,*J*=4,5Hz, 1H), 5,80-5,60 (m,1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,42-3,41 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).



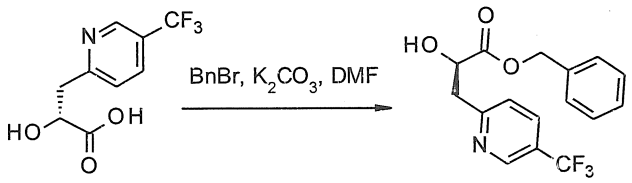
Axit (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic: metyl (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat (5g, 14,35mmol, 1,00 đương lượng), metanol (60ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml, dung dịch chứa natri hydroxit (1,7g, 42,50mmol, 2,96 đương lượng) trong nước (15ml) được thêm vào hỗn hợp ở trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 10ml H_2O. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch axit sulfuric (1mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x100ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,2g (88%) (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic axit dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 335 (M+H).



Axit (2*R*)-2-amino-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic: axit (2*R*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic (3g, 8,97mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (30ml), axit trifloaxetic (6ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4g (sản phẩm thô) axit (2*R*)-2-amino-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic; axit trifloaxetic dưới dạng dầu màu nâu. MS: (ES, *m/z*): 235 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 8,89 (s, 1H), 8,22-8,21 (br s 3H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H).



Axit (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic: nước (76ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt axit sulfuric (7,5g, 76,47mmol, 6,34 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Axit (2*R*)-2-amino-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic; axit trifloaxetic (4,2g, 12,06mmol, 1,00 đương lượng), $NaNO_2$ (1,75g, 25,36mmol, 2,10 đương lượng) được thêm vào dung dịch này. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở 25°C. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 5x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x100ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,5g (88%) (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic axit dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 236 (M+H).



M45

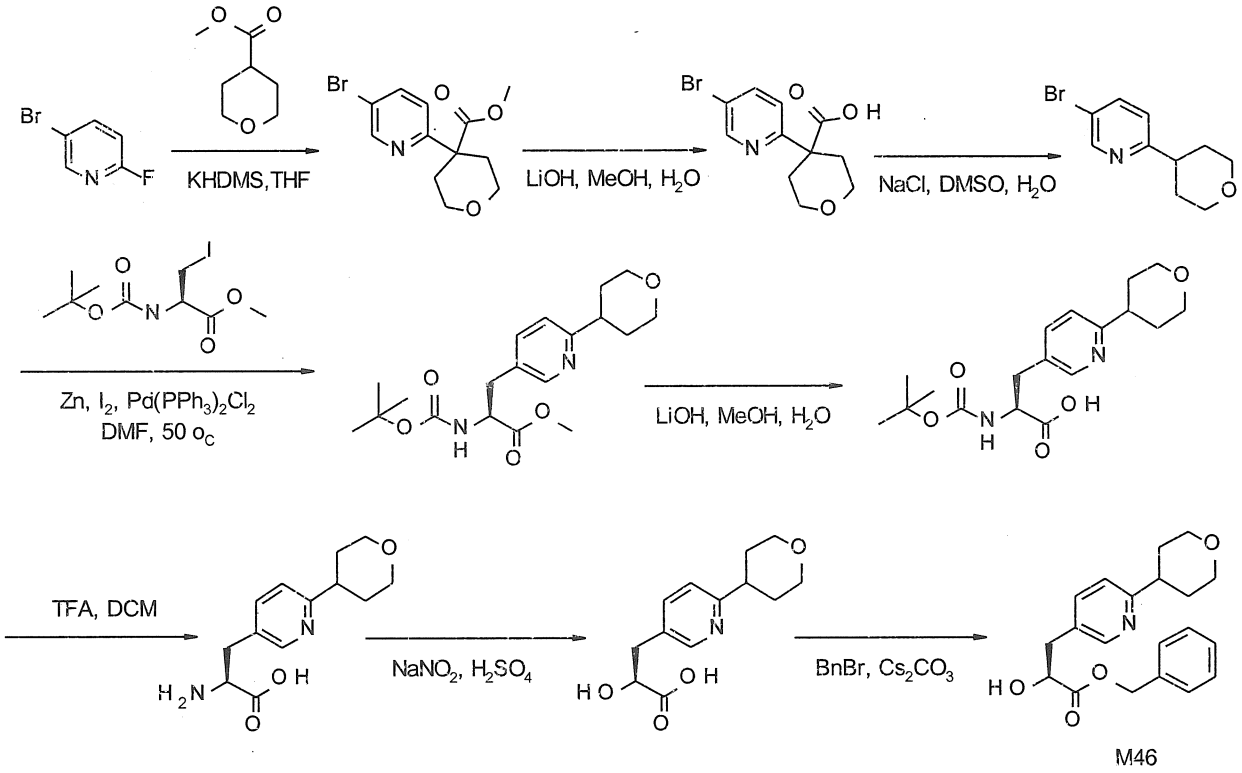
Benzyl-(2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat (M45): axit (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoic (2g, 8,50mmol, 1,00 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (100ml), Cs_2CO_3 (13,87g, 42,57mmol, 5,01 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt (bromometyl)benzen (2,89g, 16,90mmol, 1,99 đương lượng) ở 0°C trong 10 phút. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở 25°C. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 100ml H_2O. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 6x100ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4). Các phân đoạn thu gom được được kết hợp lại và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1,9g (69%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 326 (M+H); ^{1}H NMR (DMSO, 300MHz) δ: 8,85 (d, *J*=5,3Hz, 1H), 8,10-8,07 (m,

1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H).

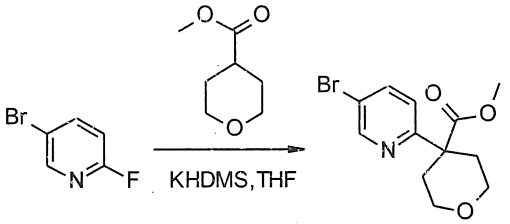
Ví dụ điều chế 24: Điều chế monome M46

Monome M46 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 24 dưới đây.

Sơ đồ 24

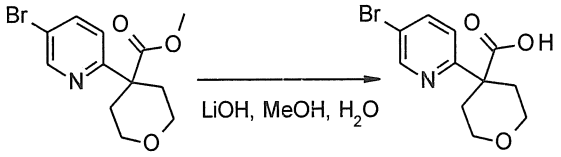


Mô tả chi tiết

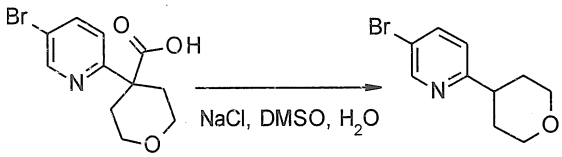


Metyl 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-carboxylat: tetrahydrofuran (300ml), 5-bromo-2-flopyridin (13g, 73,87mmol, 1,00 đương lượng), metyl oxan-4-carboxylat (17g, 117,92mmol, 1,60 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt KHMDS (300ml) kết hợp khuấy ở -30°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 100ml NH_4Cl. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x120ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra

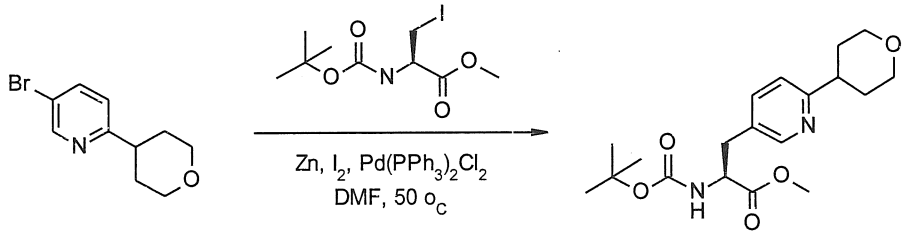
22g (99%) metyl 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-carboxylat dưới dạng chất rắn. MS (ES, m/z): 301 (M+H).



Axit 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-carboxylic: metanol (5ml), nước (1ml), metyl 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-carboxylat (500mg, 1,67mmol, 1,00 đương lượng), LiOH (80mg, 3,34mmol, 2,01 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 420mg (88%) axit 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 287 (M+H).

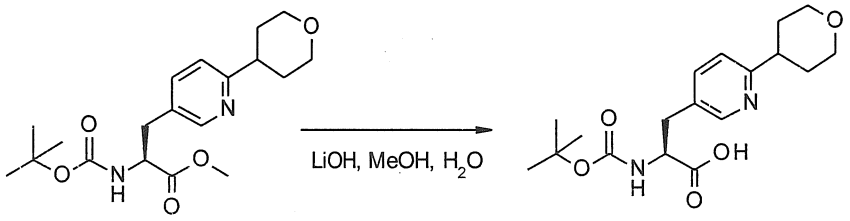


5-Bromo-2-(oxan-4-yl)pyridin: DMSO (200ml), 4-(5-bromopyridin-2-yl)oxan-4-axit carboxylic (20g, 69,90mmol, 1,00 đương lượng), nước (60ml), natri clorua (16g) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở 150°C. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 500ml nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x300ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 10g (59%) 5-bromo-2-(oxan-4-yl)pyridin dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 243 (M+H).

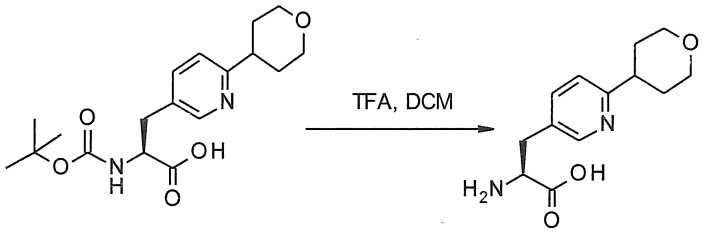


Metyl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat: *N,N*-dimetylformamit (40ml), Zn (26g), I_2 (4g), metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-iodopropanoat (10g, 30,38mmol, 1,00 đương lượng), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,6g, 2,28mmol, 0,08 đương lượng), 5-bromo-2-(oxan-4-yl)pyridin (17g, 70,22mmol, 2,31 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích

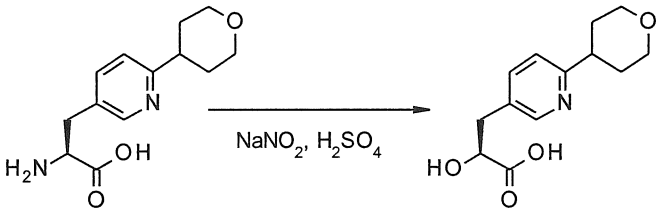
250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 50°C. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (3:1). Quá trình này sẽ tạo ra 4g (36%) metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 365 (M+H).



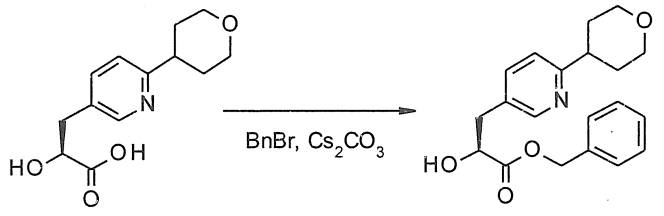
Axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic: nước (2ml), metanol (10ml), LiOH (420mg, 17,54mmol, 3,20 đương lượng), metyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (2g, 5,49mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 1,5g (78%) axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic dưới dạng chất rắn thô màu vàng. MS (ES, m/z): 351 (M+H).



Axit (2*S*)-2-amino-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic: diclometan (10ml), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic (900mg, 2,57mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (3ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 700mg (sản phẩm thô) axit(2*S*)-2-amino-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic. MS (ES, m/z): 251 (M+H).



Axit (2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic: nước (20mg), axit trifloaxetic (1,6g, 14,15mmol, 5,90 đương lượng), axit (2*S*)-2-amino-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic (600mg, 2,40mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm dung dịch chứa $NaNO_2$ (1g, 14,49mmol, 6,05 đương lượng) trong nước (10ml) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng trong DCM:MeOH (15:1, 50ml). Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 300mg (50%) axit (2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic dưới dạng dầu thô màu vàng. MS (ES, m/z): 252 (M+H).



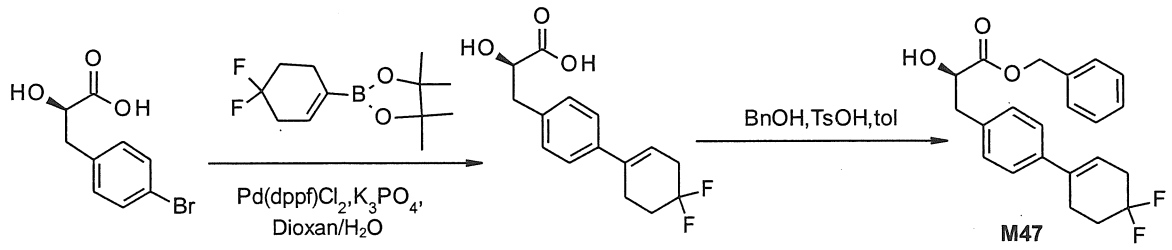
M46

Benzyl-(2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (M46): *N,N*-dimetylformamit (15ml), axit (2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoic (2g, 7,96mmol, 1,00 đương lượng), Cs_2CO_3 (5g, 15,35mmol, 1,93 đương lượng), BnBr (2,6g, 15,20mmol, 1,91 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,7g (99%) benzyl (2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 342 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (d, *J*=2,1Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,06 (d, *J*=8,1Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,14-2,89 (m,3H), 1,89-1,82 (m, 4H).

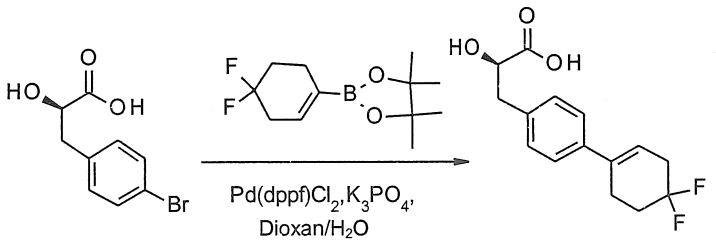
Ví dụ điều chế 25: Điều chế monome M47

Monome M47 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 25 dưới đây.

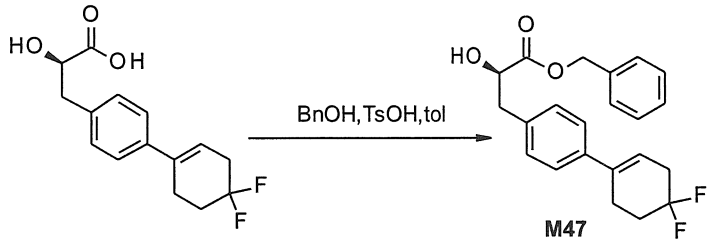
Sơ đồ 25



Mô tả chi tiết



Axit (2*R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic: dioxan/H_2O (88ml), axit (2R)-3-(4-bromophenyl)-2-hydroxypropanoic (4g, 16,32mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (4,0g, 16,39mmol, 1,00 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (640mg, 0,87mmol, 0,05 đương lượng), K_3PO_4 (11g, 51,82mmol, 3,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở 80°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 50ml ete. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc.Chất rắn được hòa tan trong 50ml THF. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 5 bằng hydro clorua (12mol/l). Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 200ml etyl axetat. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,5g (98%) (2*R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic axit dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 281 (M-H).

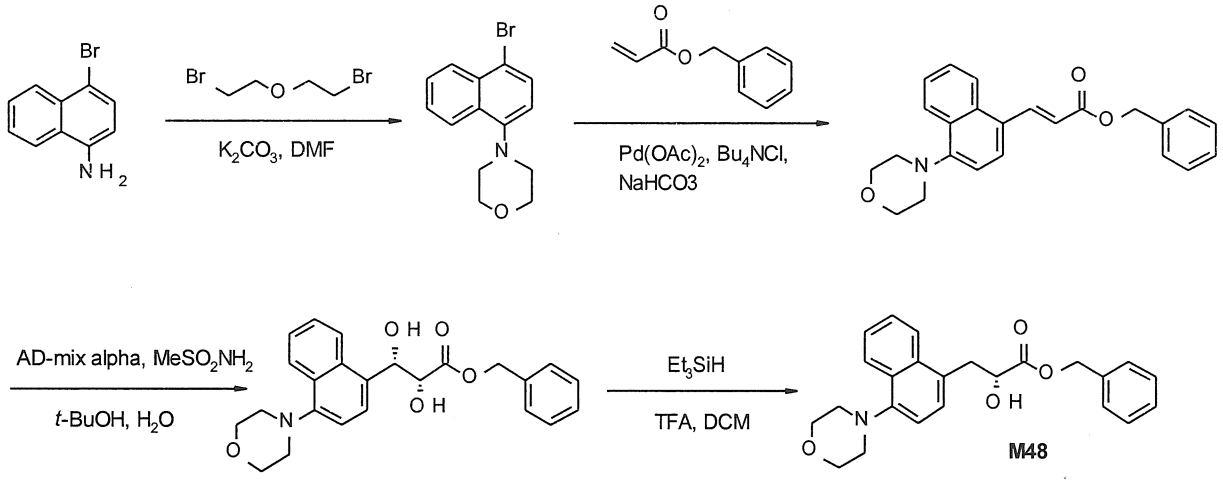


Benzyl-(2*R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (M47): toluen (200ml), axit (*2R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoic (4,5g, 15,94mmol, 1,00 đương lượng), BnOH (2,24g, 1,30 đương lượng), TsOH (540mg, 3,14mmol, 0,20 đương lượng), 4A-MS (2g) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở 110°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20-1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 5g (84%) benzyl (2*R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,62-7,30 (m, 7H), 7,11 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 5,89 (br,1H), 5,21 (s,2H), 4,52-4,48 (m,1H), 3,16-2,95 (m,2H), 2,71-2,67 (m,4H), 2,25-2,12 (m,2H).

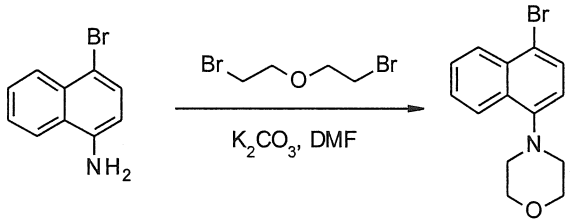
Ví dụ điều chế 26: Điều chế monome M48

Monome M48 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 26 dưới đây.

Sơ đồ 26

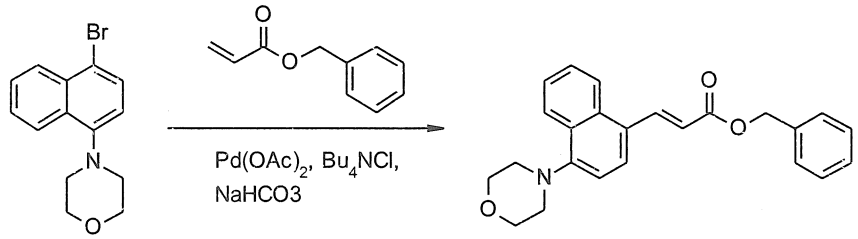


Mô tả chi tiết

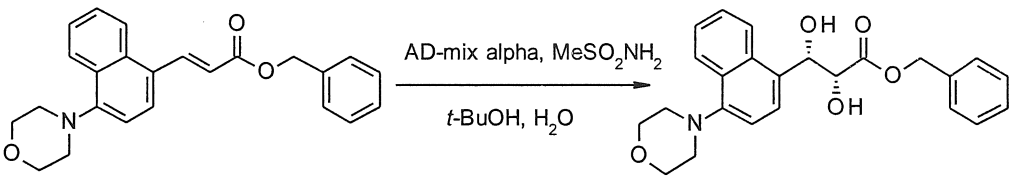


4-(4-Bromonaphtalen-1-yl)morpholin: 4-bromonaphtalen-1-amin (5g, 22,51mmol, 1,00 đương lượng), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (8g, 34,50mmol, 1,53

đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (100ml), kali cacbonat (14g, 101,30mmol, 4,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 110°C. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được tôi bằng 200ml nước, được chiết bằng 2x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x20ml nước. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 3,5g (53%) 4-(4-bromonaphtalen-1-yl)morpholin dưới dạng dầu màu nâu. MS (ES, *m/z*): 292 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,29-8,25 (m, 2H), 7,73 (d,*J*=4,0Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 6,98 (d,*J*=4,0Hz, 1H), 4,00 (t, *J*=4,5Hz, 4H), 3,11 (t, *J*=4,5Hz, 4H).

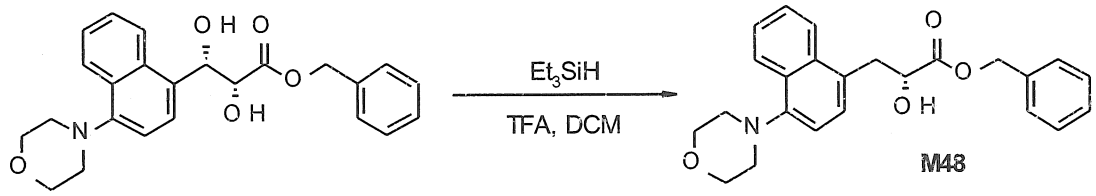


Benzyl (2*E*)-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]prop-2-enoat: 4-(4-bromonaphtalen-1-yl)morpholin (3g, 10,27mmol, 1,00 đương lượng), benzyl prop-2-enoat (2,0g, 12,33mmol, 1,20 đương lượng), *N,N*-dimetylformamit (100ml), Bu_4NCl (5,7g, 20,51mmol, 2,00 đương lượng), natri bicacbonat (4,3g, 51,18mmol, 4,98 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (230mg, 1,02mmol, 0,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 110°C. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được tôi bằng 200ml nước, được chiết bằng 2x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x30ml nước và 1x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 2,3g (60%) benzyl (2*E*)-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]prop-2-enoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 374 (M+H).



Benzyl (2*R*, 3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat: benzyl (2*E*)-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]prop-2-enoat (2,1g,

5,62mmol, 1,00 đương lượng), *tert*-butanol (40ml), nước (40ml), metan-sulfonamit (600mg, 6,31mmol, 1,12 đương lượng), AD-mix-α (8g) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 11,5g Na_2SO_3. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 200ml nước, được chiết bằng 2x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x30ml nước và 1x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:4). Quá trình này sẽ tạo ra 1,6g (70%) benzyl (2*R*, 3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat dưới dạng dầu màu nâu.MS (ES, *m/z*): 408 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,34-8,31 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,66 (d,*J*=3,9Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,13 (d,*J*=4,0Hz, 1H), 5,84 (br s 1H), 5,34-5,21 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,00 (t, *J*=4,5Hz, 4H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 4H).



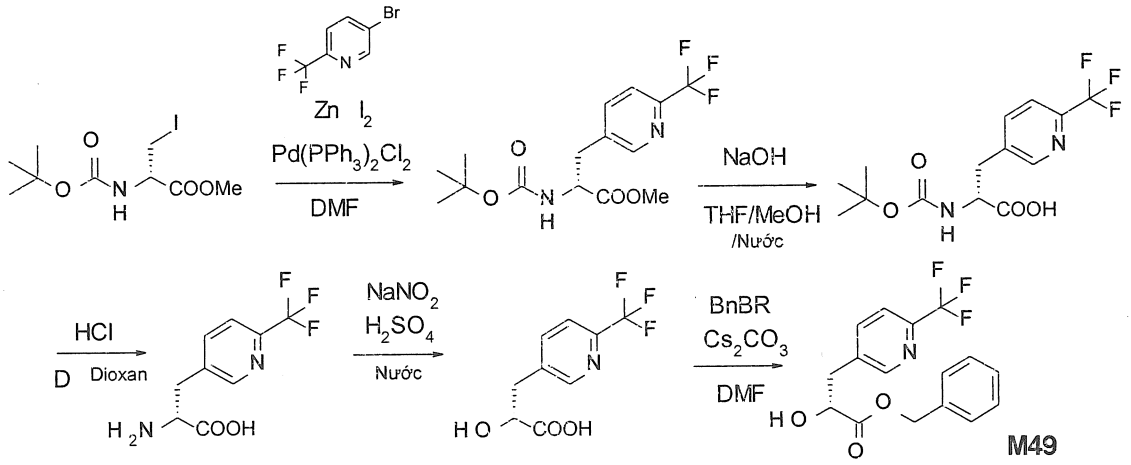
Benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat: benzyl (2*R*, 3*S*)-2,3-dihydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat (1,6g, 3,93mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100ml), Et_3SiH (1,35g, 11,61mmol, 2,96 đương lượng), axit trifloaxetic (1,3g, 11,50mmol, 2,93 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 40ml nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 2x50ml ofdiclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 600mg (39%) benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 392 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 8,38-8,36 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,08 (d, *J*=3,8Hz, 1H), 5,24-5,14 (m,

2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,07 (t, *J*=4,5Hz, 4H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 4H).

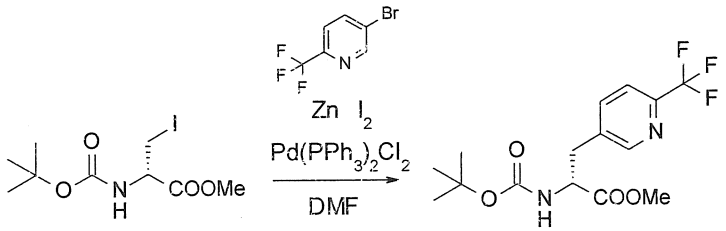
Ví dụ điều chế 27: Điều chế monome M49

Monome M49 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 27 dưới đây.

Sơ đồ 27

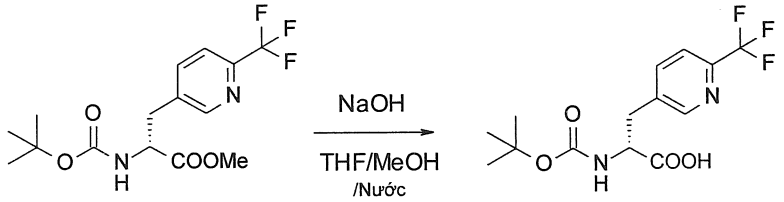


Mô tả chi tiết

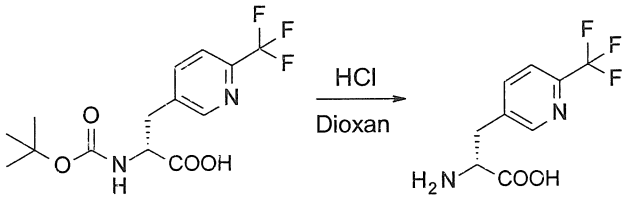


Metyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoat: dung dịch chứa (*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-beta-iodoalanin metyl este (2,5g, 7,6mmol) trong 10ml DMF được thêm từng giọt vào hỗn hợp được khuấy chứa bột kẽm (0,7g, 11mmol) và iot (0,1g, 0,4mmol) trong 5ml DMF trong môi trường nitơ và được làm lạnh đến 0 ^{0}C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 5-bromo-2-triflometylpyridin (1,7g, 7,6mmol) và bis-triphenylphosphin-paladi(II)clorua (0,26g, 0,4mmol) và được đun nóng 5 giờ ở 50^{0}C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua nút xelit, dịch lọc được pha loãng bằng 200ml nước và được chiết trong 200ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 100ml dung dịch LICl 20%, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat/heptan để thu được hợp chất đích

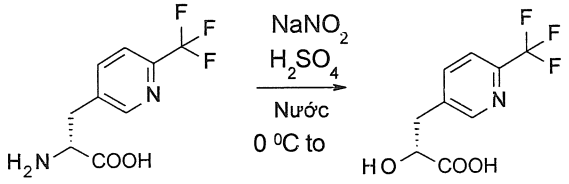
dưới dạng dầu màu vàng. Hiệu suất: 1,4g, 54%. MS (CI, *m/z*): 349 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F NMR($CDCl_3$): δ 67,35 (s, 3F).



Axit (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoic: dung dịch chứa natri hydroxit (0,32g, 8,1mmol) trong 7ml nước được thêm vào dung dịch được khuấy chứa metyl (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoat(1,4g, 4,0mmol) trong 15ml 2:1 metanol:THF và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 60ml nước, được axit hóa đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M và được chiết trong 75ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 1,4g (định lượng). MS (CI, *m/z*): 335 (M+H).

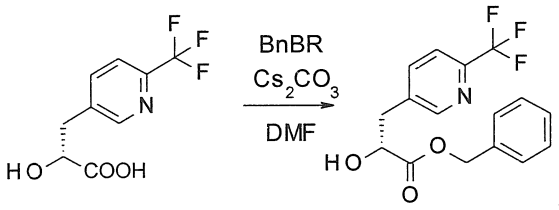


Muối hydroclorua của axit (2*R*)-2-amino-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoic: (2*R*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoic axit (1,4g, 4,0mmol) được thêm vào 10ml dung dịch 4M của HCl trong dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được sấy khô trong chân không cao để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 1,1g (định lượng). Phổ khối (CI) *m/z*: $(M+H)^+$ 235.



Axit (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoic: dung dịch chứa natri nitrit (1,7g, 24mmol) trong 6ml nước được thêm từng giọt vào hỗn hợp được khuấy chứa muối hydroclorua của axit (2*R*)-2-amino-3-[6-(triflometyl)-3-

pyridyl]propanoic (1,1g, 4,0mmol) trong 16ml dung dịch axit sulfuric 0,5M (8,0 mmoL) đã được làm lạnh đến 0 ^{0}C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml nước và được chiết trong 75ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu vàng. Yield (0,90g, 94%). MS (CI, *m/z*): 236 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,67 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$): δ 67,35 (s, 3F).



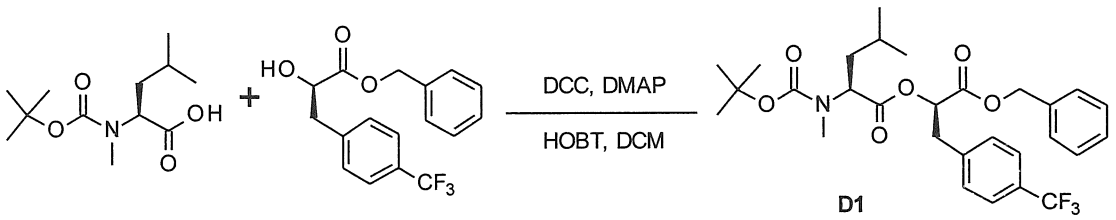
M49

B =enzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoat (M49): xesi cacbonat (1,2g, 3,8mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa axit (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]propanoic (0,90g, 3,8mmol) trong 10ml DMF và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng benzyl bromua (0,65g, 3,8mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 60ml nước và được chiết trong 75ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 50ml dung dịch LICl 20%, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat/heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 0,57g, 46%. MS (CI *m/z*): 326 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,55 (d, *J*= 1,7Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,7, 8,0Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,22, (q, J = 11,9Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,8Hz, 1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$): δ 67,87 (s, 3F).

Các Ví dụ điều chế từ 28 đến 82 dưới đây thể hiện cách thức điều chế các hợp chất dime khác nhau, từ các monome M1 đến M49 được mô tả trên đây, các hợp chất này được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ điều chế 28: Điều chế dime D1

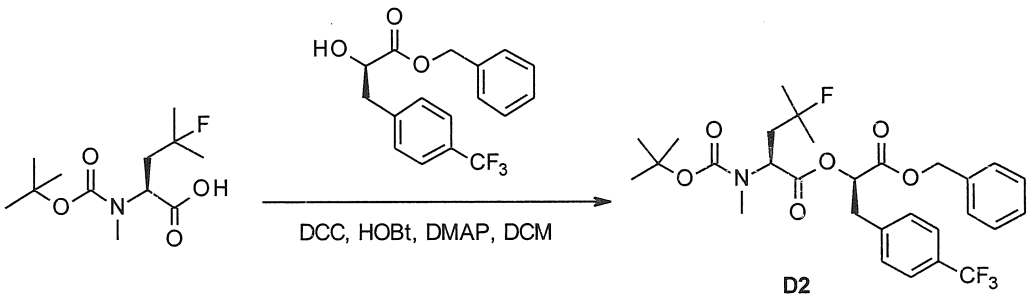
Dime D1 được điều chế nhờ phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D1): axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (200mg, 0,82mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoat (152mg, 0,47mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (140mg, 0,68mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (83mg, 0,68mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (116mg, 0,86mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 159,3mg (35%) (*2R*)1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 552 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,52-7,47 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 4H), 5,32 -5,28 (m, 1H), 4,18-4,99 (m, 2H), 4,97-4,67 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,62 (d, *J*=21,9Hz, 3H), 1,60-1,14 (m, 12H), 0,93 (d, *J*=12,0Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 29: Điều chế dime D2

Dime D2 được điều chế nhờ phản ứng được thể hiện dưới đây.

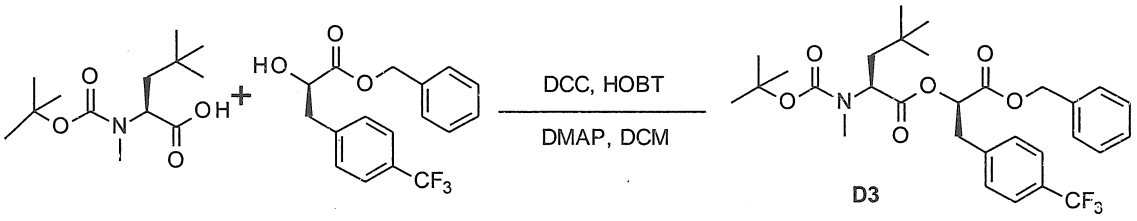


(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D2): dung dịch chứa axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (15g,

56,97mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (400ml), benzyl (*2R*)2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoat (12g, 37,00mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần HOBT (7,5g, 55,51mmol, 1,20 đương lượng), DCC (11g, 53,31mmol, 1,20 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (6,8g, 55,66mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 21g (65%) (*2R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl (*2S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu đỏ. MS (ES, m/z): 570 (M+H).

Ví dụ điều chế 30: Điều chế dime D3

Dime D3 được điều chế nhờ phản ứng được thể hiện dưới đây.

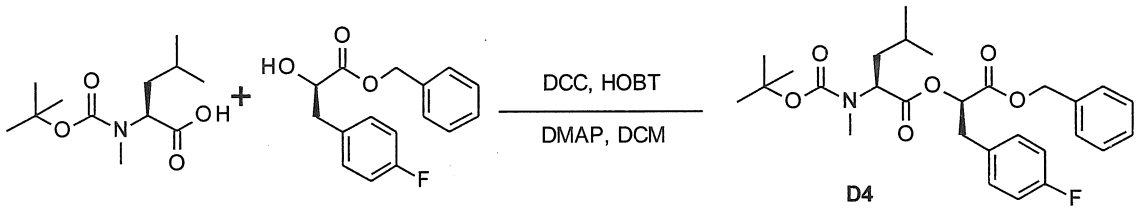


(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (D3): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (4g, 15,42mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (*2R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoat (5g, 15,42mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (40ml) được đưa vào 50ml bình đáy tròn 3 cổ dung tích. Tiếp theo, thêm lần lượt từng phần DCC (4,1g, 1,30 đương lượng), HOBT (2,7g, 1,30 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (2,5g, 1,30 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50). Quá trình này sẽ tạo ra 6g (69%) (*2R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl-(*2S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 566 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, DMSO): δ 7,61-7,59 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 7,29 (br, 2H), 5,41-5,35 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,90-

4,85 (m, 0,5H), 4,59 (br, 0,5H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,37 (d, *J*=21,0Hz, 9H), 0,83 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 31: Điều chế dime D4

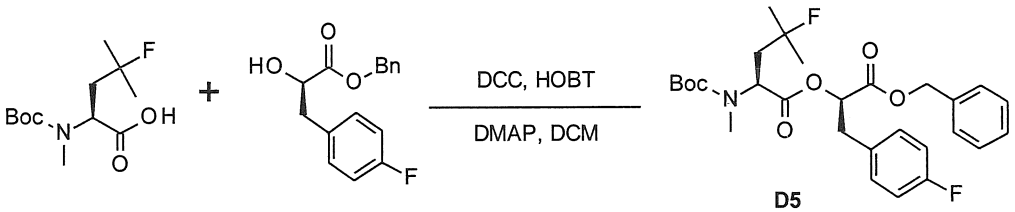
Dime D4 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D4): benzyl (*2R*)3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (1,5g, 5,47mmol, 1,00 đương lượng), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (1,5g, 6,11mmol, 1,10 đương lượng), diclometan (80ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DCC (1,2g, 5,82mmol, 1,10 đương lượng), HOBT (0,8g, 1,10 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (0,7g, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 13 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 1,5g (55%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 502 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, DMSO): δ 7,41-7,21 (m, 7H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,31-5,29 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,82-4,78 (m, 0,5H), 4,58-4,54 (m, 0,5H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,52-1,23 (m, 12H), 0,90-0,79 (br, 6H).

Ví dụ điều chế 32: Điều chế dime D5

Dime D5 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

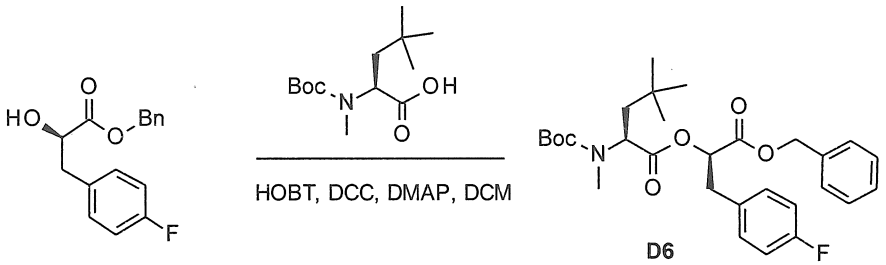


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D5): diclometan (60ml), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (2,8g, 10,63mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (*2R*)3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat

(2,9g, 10,57mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (2,4g, 88,75mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (1,4g, 11,46mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (1,58g, 49,62mmol, 1,10 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100-1:50). Quá trình này sẽ tạo ra 3,8g (crude) of(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 520 (M+H).

Ví dụ điều chế 33: Điều chế dime D6

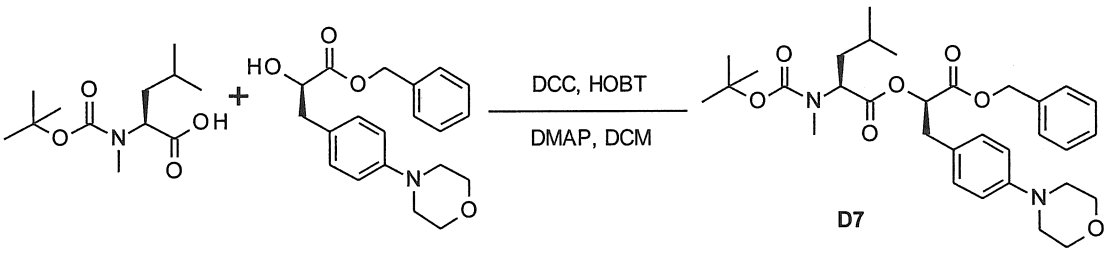
Dime D6 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (D6): diclometan (20ml), benzyl (*2R*)3-(4-flophenyl)-2-hydroxypropanoat (2g, 7,29mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (2g, 7,71mmol, 1,06 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phầnDCC (4,6g, 22,29mmol, 3,06 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (2,2g, 18,01mmol, 2,47 đương lượng) và HOBT (2,4g, 17,76mmol, 2,44 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 2,6g (69%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-flophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 416 (M+H – Boc).

Ví dụ điều chế 34: Điều chế dime D7

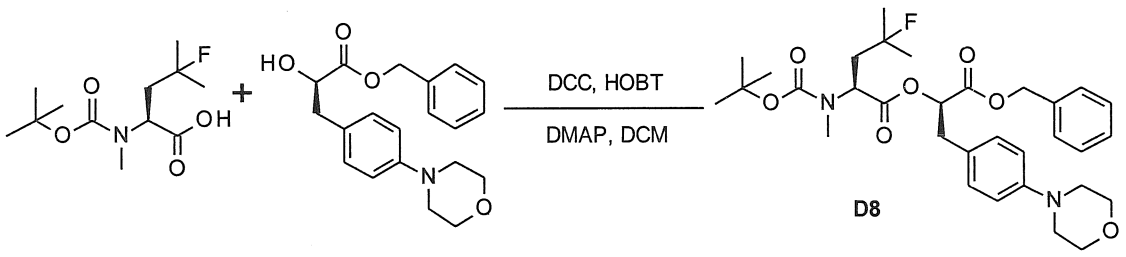
Dime D7 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D7): benzyl (*2R*)2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (10g, 29,29mmol, 1,00 đương lượng), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (7,9g, 32,20mmol, 1,10 đương lượng), diclometan (180ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (6,6g, 31,99mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (3,9g, 31,92mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (4,3g, 31,82mmol, 11,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 14g (84%) (*2R*)1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 569 (M+H); 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,10 (d, *J*=8,1Hz, 2H), 6,85 (br, 2H), 5,26-5,23 (m, 1H), 5,19-5,11 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 0,5H), 4,77-4,72 (m, 0,5H), 3,89 (br, 4H), 3,16-3,03 (m, 6H), 2,67 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,49 (d, *J*=15,9Hz, 9H), 0,92 (d, *J*=6,0Hz, 6H).

Ví dụ điều chế 35: Điều chế dime D8

Dime D8 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

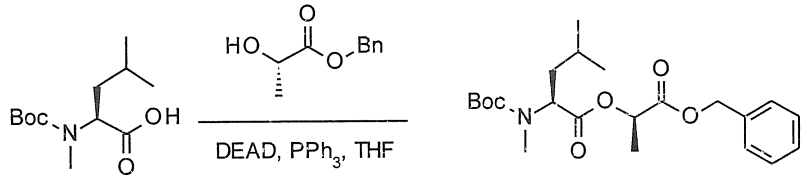


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D8): diclometan (10ml, 1,10 đương lượng), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (130mg, 0,38mmol, 1,00 đương lượng), axit (2*S*)-2-[(*tert*-

butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (100mg, 0,38mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần HOBT (57mg, 0,42mmol, 1,10 đương lượng), DCC (86mg, 0,42mmol, 1,10 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (51mg, 0,42mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 180mg (80,5%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 587 (M+H); ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ 7,38-7,36 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 4H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 2H), 5,08-4,83 (m, 1H), 4,01 (br, 4H), 3,23 (br, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,28-1,91 (m, 2H), 1,51-1,28 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 36: Điều chế dime D9

Dime D9 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



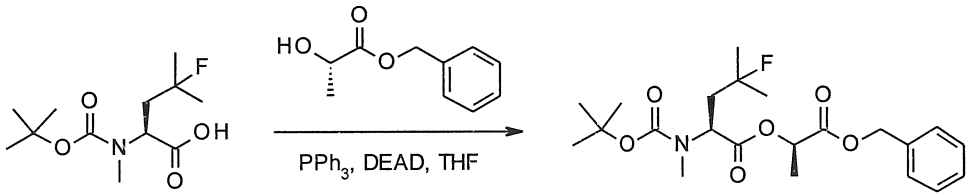
D9

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D9): tetrahydrofuran (1,5 lít), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (50g, 203,82mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (36,7g, 203,66mmol, 1,00 đương lượng), triphenylphosphan (85g, 324,07mmol, 1,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 2 lít được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (56,5g, 324,43mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50-1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 82g (99%) (2*R*)1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu hồng. MS (ES, m/z): 408 (M+H);^{1}HNMR (300MHz,$CDCl_3$): δ7,41-7,31 (m, 5H), 5,31-5,10 (m, 3H),

5,01-4,73 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 3H), 1,47(s, 9H), 0,96-0,94 (m, 6H).

Ví dụ điều chế 37: Điều chế dime D10

Dime D10 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

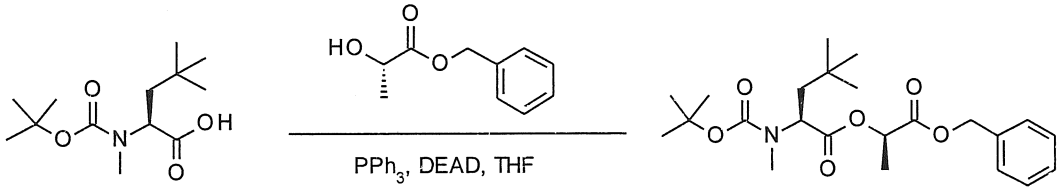


D10

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D10): tetrahydrofuran (10ml), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (100mg, 0,38mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (69mg, 0,38mmol, 1,00 đương lượng), triphenylphosphan (150mg, 0,57mmol, 1,50 đương lượng) được đưa vào 50ml bình đáy tròn 3 cổ dung tích được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (99mg, 0,57mmol, 1,50 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100-1:50). Quá trình này sẽ tạo ra 106mg (66%) (*2R*)1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu trắng nhờ. MS (ES, m/z): 426 (M+H); ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 7,41-7,32 (m, 5H), 5,23-5,10 (m, 3H), 5,09-4,82 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,54-1,27 (m, 18H).

Ví dụ điều chế 38: Điều chế dime D11

Dime D11 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



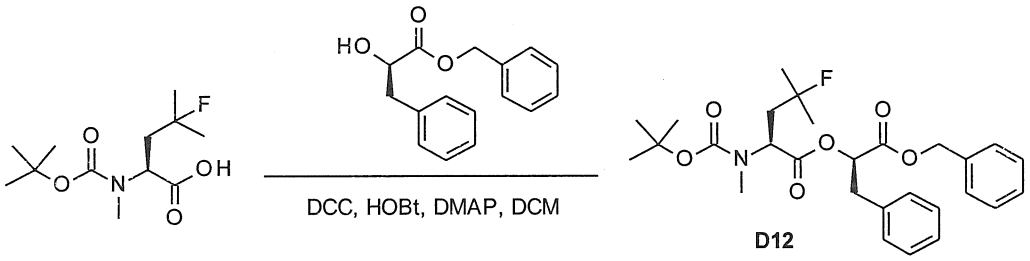
D11

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (D11): dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (18g, 69,41mmol,

1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (500ml), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (12,5g, 69,37mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (22g, 83,88mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (14,5g, 83,26mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong thùng nước đá/muối. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Dung dịch tạo thành được pha loãng bằng 1000ml EA. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2x1000ml nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20~1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 25,3g (86%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 422 (M+H);^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ 7,40-7,33 (m, 5H), 5,23-4,79 (m, 4H), 2,75 (d, *J*=8,4Hz, 3H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 0,95 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 39: Điều chế dime D12

Dime D12 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

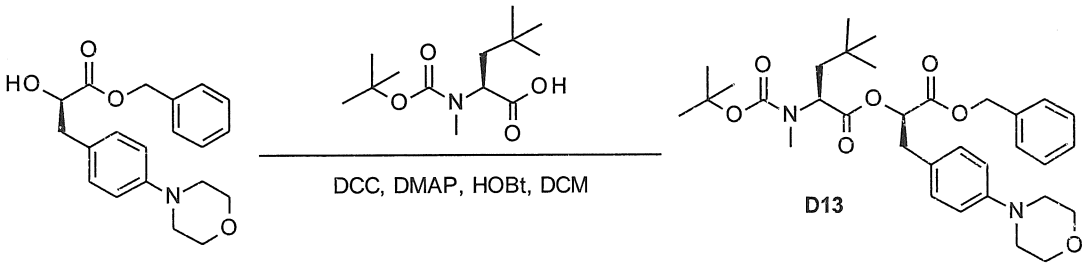


(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D12): dung dịch chứa axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (1,2g, 4,56mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (100ml), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-phenylpropanoat (1,17g, 4,57mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phầnDCC (1,13g, 5,48mmol, 1,20 đương lượng), HOBT (740mg, 5,48mmol, 1,20 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (670mg, 5,48mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10).

Quá trình này sẽ tạo ra 1,52g (66%) (*2R*)1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 502 (M+H).

Ví dụ điều chế 40: Điều chế dime D13

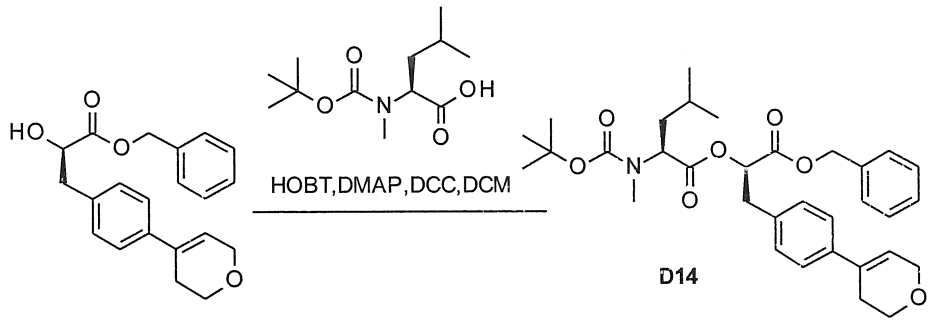
Dime D13 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (D13): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (3,8g, 14,65mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (*2R*)2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (5g, 14,65mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (3,3g, 1,10 đương lượng), HOBT (2g, 1,10 đương lượng), và 4-dimetylaminopyridin (2,2g, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 6,5g (76%) (*2R*)1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 583 (M+H).

Ví dụ điều chế 41: Điều chế dime D14

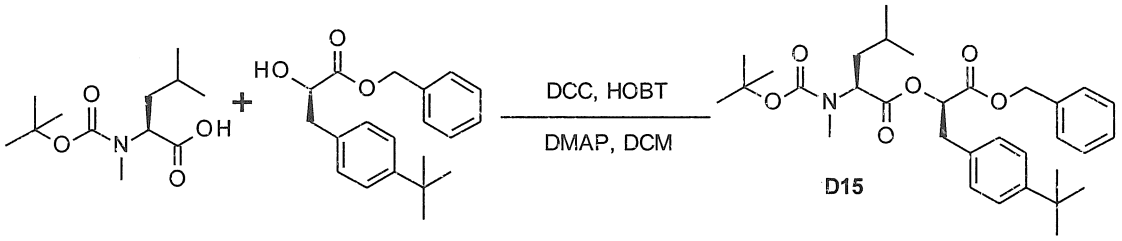
Dime D14 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D14): diclometan (200ml), benzyl (2*R*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (12g, 35,46mmol, 1,00 đương lượng), axit (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (10,6g, 43,21mmol, 1,22 đương lượng), HOBT (6g, 44,40mmol, 1,25 đương lượng), DCC (9g, 43,62mmol, 1,23 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (6g, 49,11mmol, 1,38 đương lượng)được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Dịch lọc was được nạp vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 18,0g (90%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 566 (M+H)

Ví dụ điều chế 42: Điều chế dime D15

Dime D15 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

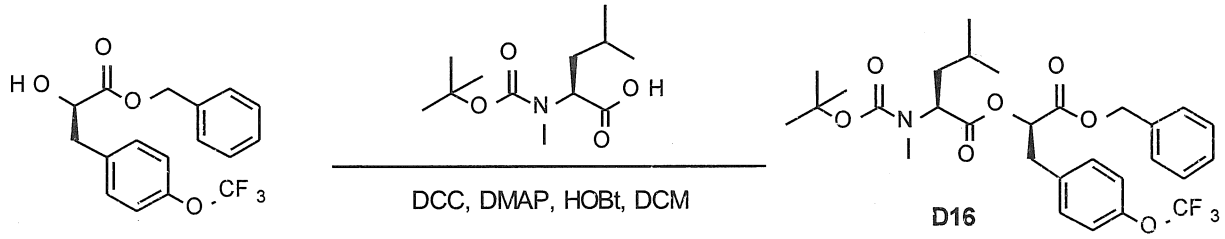


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D15): dung dịch chứa benzyl (2*R*)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-hydroxypropanoat (5,3g, 16,97mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (90ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (4,2g, 17,12mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DCC (3,85g, 18,66mmol, 1,10 đương lượng), HOBT (2,52g, 18,65mmol, 1,10 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (2,28g, 18,66mmol, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:8). Quá trình này sẽ tạo ra 10g (sản phẩm thô) (2*R*)1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-

butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 562 (M+Na).

Ví dụ điều chế 43: Điều chế dime D16

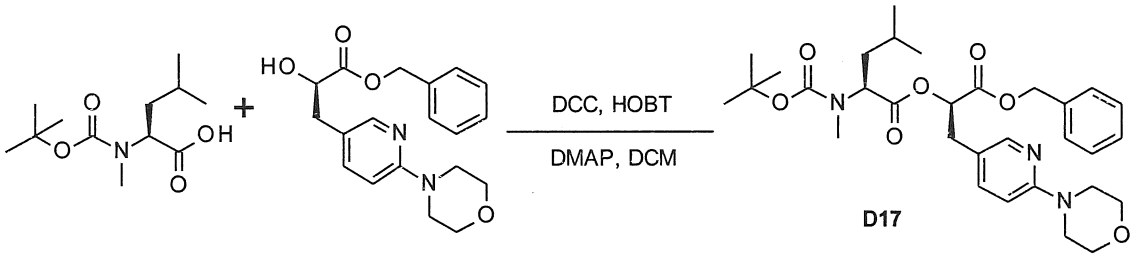
Dime D16 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D16): benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoat (4,0g, 11,75mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (2,94g, 11,98mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DCC (2,72g, 13,18mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (1,61g, 13,18mmol, 1,10 đương lượng) và HOBt (1,78g, 13,17mmol, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:30). Quá trình này sẽ tạo ra 4,5g (67%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 568 (M+H).

Ví dụ điều chế 44: Điều chế dime D17

Dime D17 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

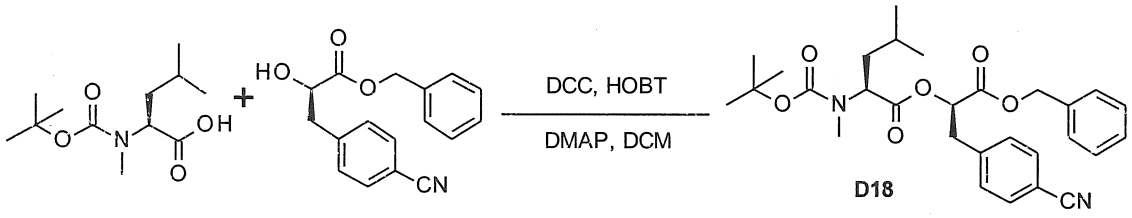


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D17): dung dịch chứa benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (1,36g,

3,97mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-metylpentanoic (980mg, 3,99mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (40ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (900mg, 4,36mmol, 1,10 đương lượng),4-dimetylaminopyridin (540mg, 4,42mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (740mg, 5,48mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 1,2572g (56%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ES, m/z): 570 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,59-6,56 (m, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,78-4,73 (m, 0,5H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,49 (br, 4H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=10,8Hz, 3H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,48 (d, *J*=12,9Hz, 9H), 0,97-0,91 (m, 6H).

Ví dụ điều chế 45: Điều chế dime D18

Dime D18 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

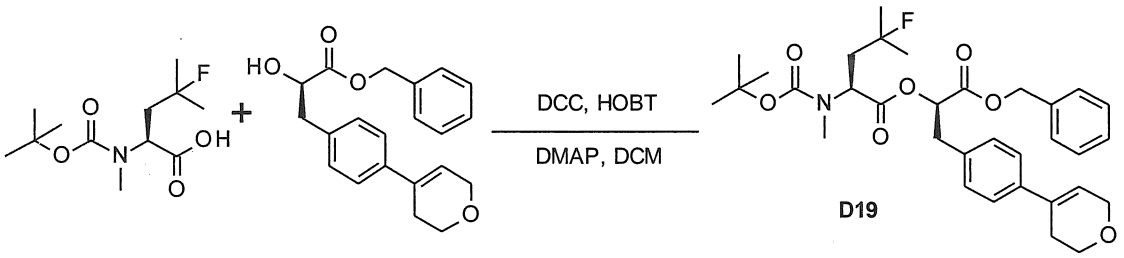


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-xyanophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D18): benzyl (2*R*)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoat (2g, 7,11mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (2,3g, 9,38mmol, 1,30 đương lượng), diclometan (40ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (1,6g, 7,75mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (960mg, 7,86mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (1,1g, 8,14mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 3,3g (91%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-

xyanophenyl)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 509 (M+H).

Ví dụ điều chế 46: Điều chế dime D19

Dime D19 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

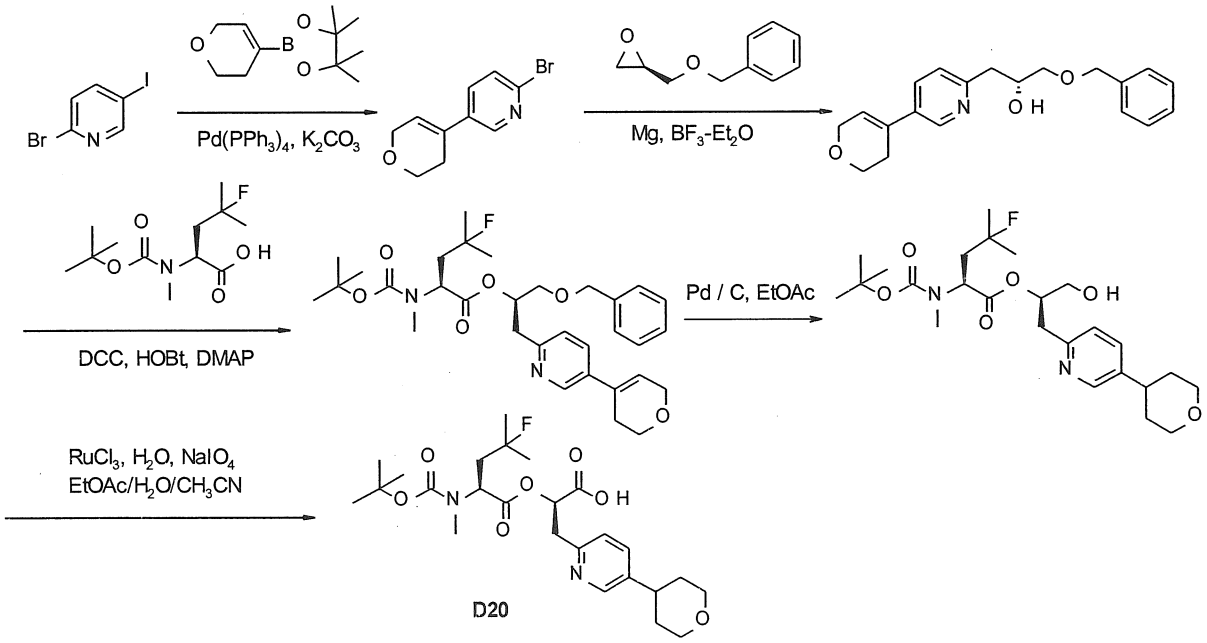


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D19): diclometan (400ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (20g, 75,96mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*R*)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (25,8g, 76,24mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần HOBT (12g, 88,81mmol, 1,15 đương lượng), DCC (18g, 87,24mmol, 1,15 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (10,7g, 87,58mmol, 1,15 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 80g (90%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 584 (M+H); ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$): δ 7,37-7,16 (m, 7H), 7,14 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 5,15-5,13 (m, 2H), 5,12-4,81 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,95 (t, *J*=8,7Hz, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=12,9Hz, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 1H), 1,48 (d, *J*=16,8Hz, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

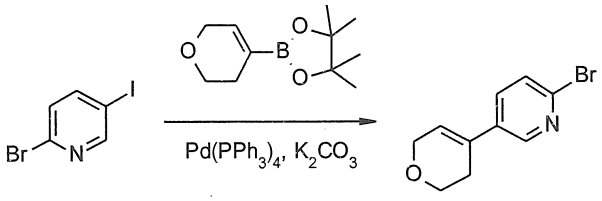
Ví dụ điều chế 47: Điều chế dime D20

Dime D20 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 28 dưới đây.

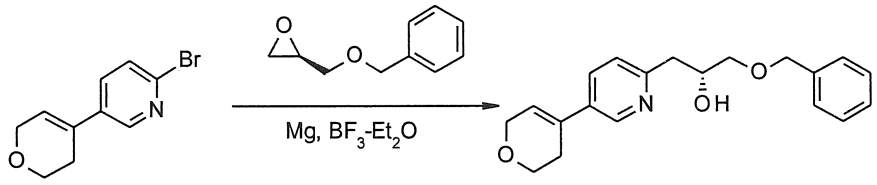
Sơ đồ 28



Mô tả chi tiết

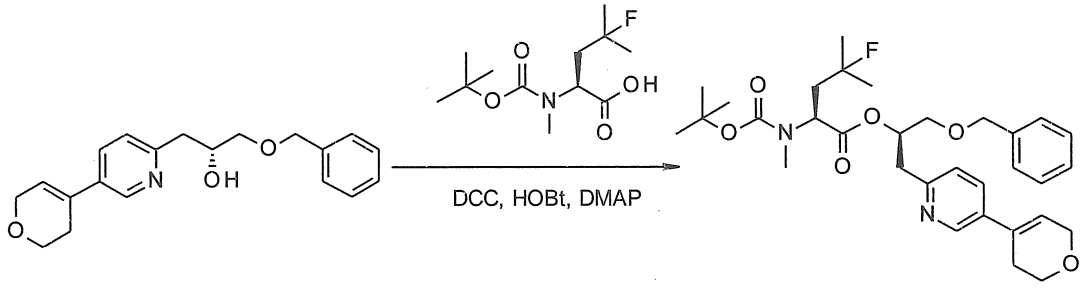


2-Bromo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin: dioxan (2ml), nước (1ml), 2-bromo-5-iodopyridin (100mg, 0,35mmol, 1,00 đương lượng), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan (104mg, 0,50mmol, 1,30 đương lượng), kali cacbonat (120mg, 0,86mmol, 3,00 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (40mg, 0,03mmol, 0,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở 80°C trong một thùng dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế (EtOAc:PE= 1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 50mg (59%) 2-bromo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 240 (M+H).

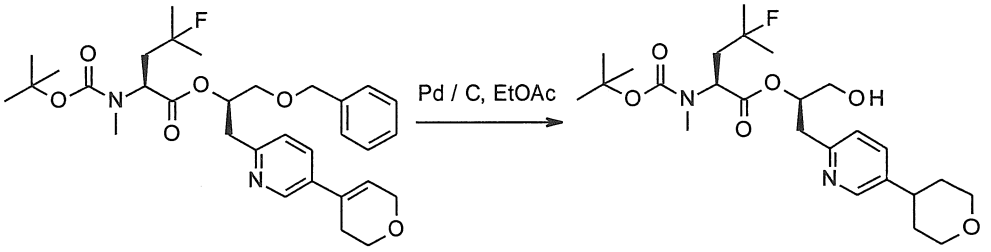


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-ol: tetrahydrofuran (200ml), 2-bromo-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin (4g,

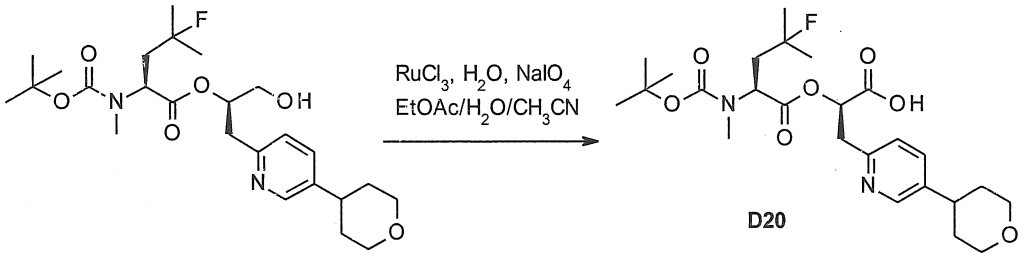
16,66mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt butyllithi (8,7ml, 1,30 đương lượng) kết hợp khuấy ở -78°C. BF_3,Et_2O (2,8ml, 1,00 đương lượng) được thêm vào dung dịch này ở -78°C. Dung dịch chứa (2*R*)-2-[(benzyloxy)metyl]oxiran (3,6g, 21,92mmol, 1,30 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở -78°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 100ml NH_4Cl (dung dịch nước). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x100ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3x50ml nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 2g (37%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-ol dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 326 (M+H).



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat: diclometan (50ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-ol (1,84g, 5,65mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (3,4g, 12,91mmol, 2,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần 4-dimetylaminopyridin (1,4g, 11,46mmol, 2,00 đương lượng), HOBT (1,5g, 47,11mmol, 2,00 đương lượng) và DCC (2,3g, 85,05mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 4,0 g (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): 571 (M+H).



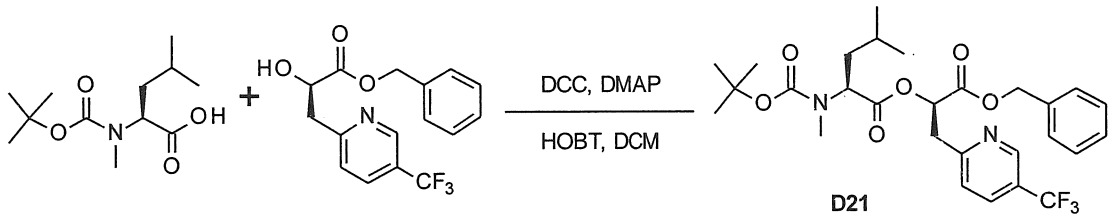
2*R*)-1-hydroxy-3-[5-(oxan-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat: $Pd(OH)_2/C$ (4g), (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (4g, 7,01mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm etyl axetat (100ml). Hydrođược đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không.Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 800mg (2*R*)-1-hydroxy-3-[5-(oxan-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu nâu. MS(ES, m/z): 483 (M+H).



Axit (2R)-2-[(2S)-2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]-4-flo-4-metyl-pentanoyl]oxy-3-(5-tetrahydropyran-4-yl-2-pyridyl)propanoic: (2*R*)-1-hydroxy-3-[5-(oxan-4-yl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (20mg, 0,04mmol, 1,00 đương lượng), CH_3CN (1ml), cloroform (1ml), nước (2ml), natri periodat (44mg, 0,21mmol, 5,00 đương lượng), triclorutheni (1mg, 0,10 đương lượng) được đưa vào lọ nhỏ dung tích 8ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. MS (ES, m/z): 497 (M+H).

Ví dụ điều chế 48: Điều chế dime D21

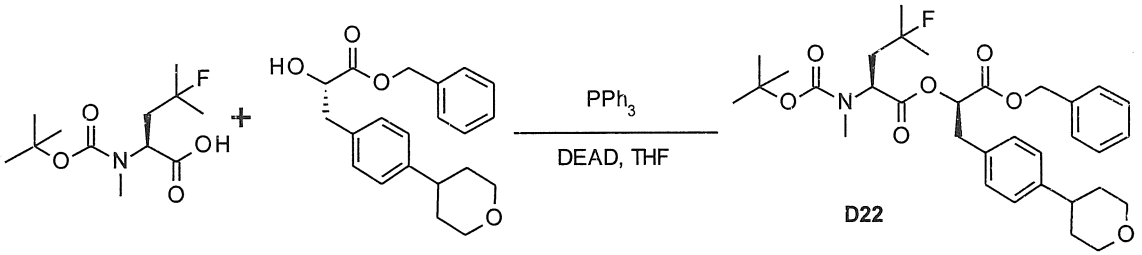
Dime D21 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D21): benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat (500mg, 1,54mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (489,9mg, 2,00mmol, 1,30 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (206,4mg, 1,69mmol, 1,10 đương lượng), HOBT (230,1mg, 1,70mmol, 1,11 đương lượng), diclometan (10ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần DCC (348,5mg, 1,69mmol, 1,10 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở 0-25°C. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Các phân đoạn thu gom được được kết hợp lại và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 281,2mg (33%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 553 (M+H).

Ví dụ điều chế 49: Điều chế dime D22

Dime D22 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

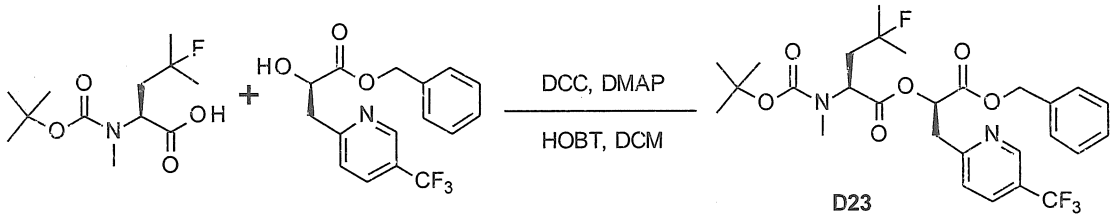


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]-1-oxopropan-2-yl (2S)-**2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D22):** tetrahydrofuran (5ml), benzyl (2*S*)-2-hydroxy-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]propanoat (900mg, 2,64mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (1,1g, 4,18mmol, 1,58 đương lượng), PPh3 (1,7g, 6,48mmol, 2,46 đương lượng), DEAD (1,3g, 7,46mmol, 2,83 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Dung dịch tạo thành được

khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 1,7 g (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[6-(oxan-4-yl)pyridin-3-yl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 587 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8,38(s,1H), 7,50-7,49(br, 1H), 7,37-7,31(m, 5H), 7,12(br, 1H), 5,32-5,12(m,3H), 4,92-4,63(m,1H),4,13-4,09(m,2H), 3,61-3,56(m,2H), 3,17-3,16(m,2H),2,98(br, 1H), 2,74-2,66(m,3H), 2,29-1,96(m,2H), 1,87-1,85(4H), 1,51-1,27(m, 15)

Ví dụ điều chế 50: Điều chế dime D23

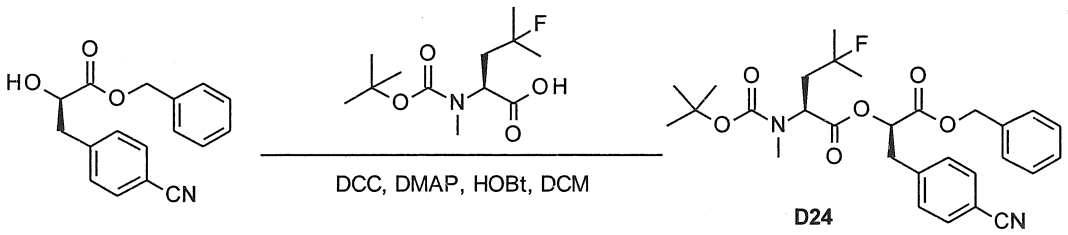
Dime D23 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D23): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (526mg, 2,00mmol, 1,30 đương lượng), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propanoat (500mg, 1,54mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt làm nhiều mẻ 4-dimetylaminopyridin (206,4mg, 1,69mmol, 1,10 đương lượng), HOBT (230,1mg, 1,70mmol, 1,10 đương lượng) và DCC (348,6mg, 1,69mmol, 1,10 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở 25°C. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Các phân đoạn thu gom được được kết hợp lại và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 305mg (27%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 571 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 6H), 5,63 -5,58 (m, 1H), 5,31-5,17 (m, 2H), 5,12-4,71(m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,69 (d, *J*=11,7Hz, 2H), 2,29-1,83 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 51: Điều chế dime D24

Dime D24 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

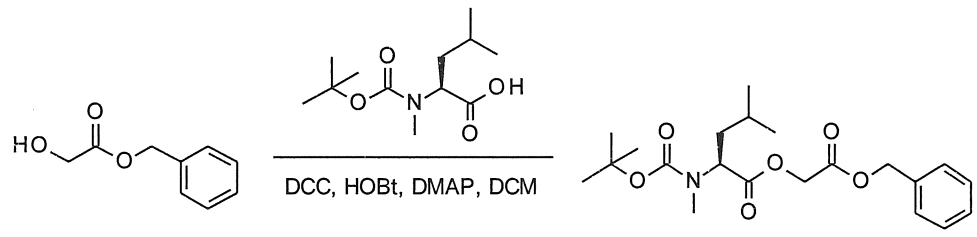


D24

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]propan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-xyanophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D24): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (5,2g, 19,75mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*R*)-3-(4-xyanophenyl)-2-hydroxypropanoat (4,25g, 15,11mmol, 1,30 đương lượng), diclometan (40ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DCC (3,4g, 16,48mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (2g, 16,37mmol, 1,10 đương lượng) và HOBt (2,2g, 16,28mmol, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 3,2g (31%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-xyanophenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 527 (M+H).

Ví dụ điều chế 52: Điều chế dime D25

Dime D25 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



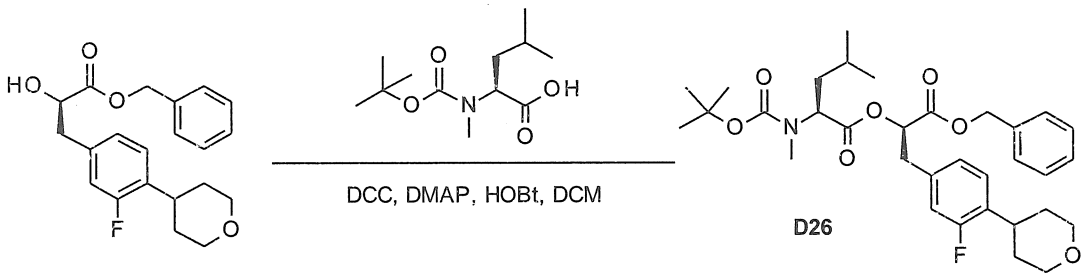
D25

2-(Benzyloxy)-2-oxoetyl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D25): dung dịch chứa benzyl 2-hydroxyaxetat (3,5g, 21,06mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100ml), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-metylpentanoic (5,2g, 21,20mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml được làm sạch và duy trì

bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (5,21g, 25,25mmol, 1,20 đương lượng), HOBT (3,42g, 25,31mmol, 1,20 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (3,1g, 25,37mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20-1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 5,3g (64%) 2-(benzyloxy)-2-oxoetyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ví dụ điều chế 53: Điều chế dime D26

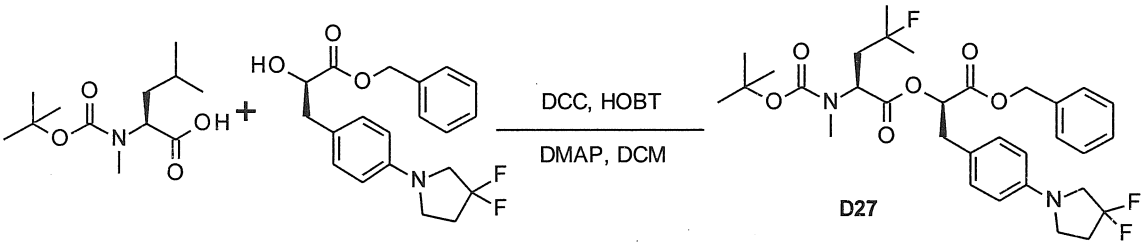
Dime D26 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D26): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (900mg, 3,67mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (30ml), benzyl (2*S*)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (620mg, 1,73mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (570mg, 2,76mmol, 1,10 đương lượng), HOBT (373mg, 2,76mmol, 1,10 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (340mg, 2,78mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 1,2g (56%) (*2R*)1-(benzyloxy)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, *m/z*): 586 (M+H).

Ví dụ điều chế 54: Điều chế dime D27

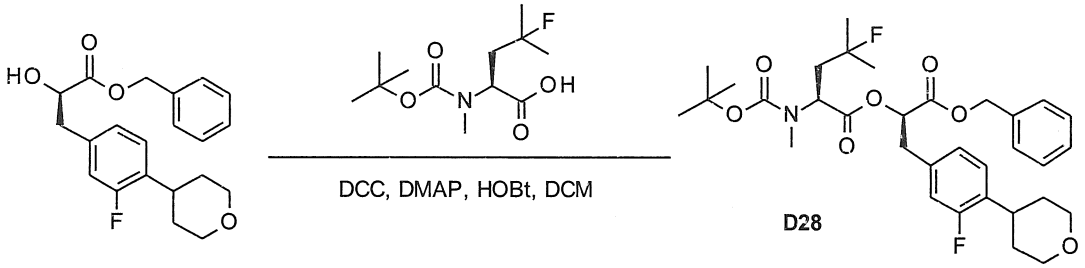
Dime D27 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat: benzyl (2*R*)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (1,5g, 4,15mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (1g, 4,08mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (80ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (1,1g, 5,33mmol, 1,20 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (600mg, 4,91mmol, 1,20 đương lượng) và HOBT (700mg, 5,18mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 1,7g (70%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 589 (M+H).

Ví dụ điều chế 55: Điều chế dime D28

Dime D28 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

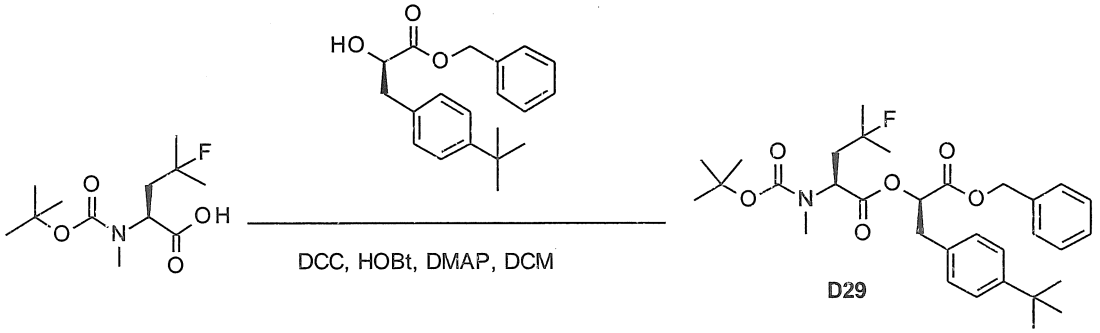


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat(D28): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (700mg, 2,66mmol, 1,00 đương lượng), DCM (30ml), benzyl (2*S*)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (513mg, 1,43mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm HOBT (262mg, 1,94mmol, 1,10 đương lượng), DCC (442mg, 2,14mmol, 1,10 đương lượng) và 4-

dimetylaminopyridin (290mg, 2,37mmol, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 850mg (53%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[3-flo-4-(oxan-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu.MS (ES, *m/z*): 604 (M+H).

Ví dụ điều chế 56: Điều chế dime D29

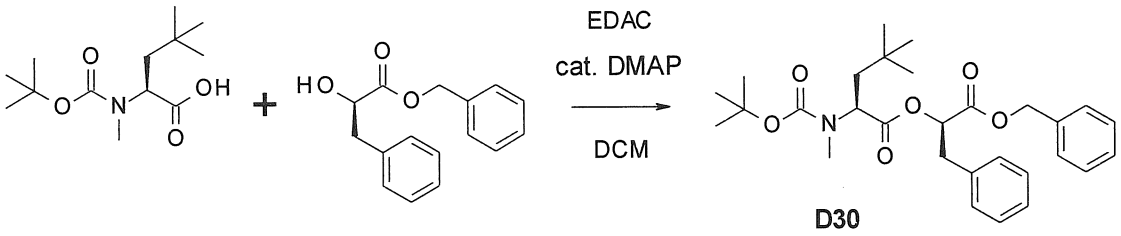
Dime D29 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D29): dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (25g, 94,95mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1000ml), benzyl (2*R*)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-hydroxypropanoat (30g, 96,03mmol, 1,00 đương lượng), DCC (40g, 193,86mmol, 2,00 đương lượng), HOBT (26g, 192,42mmol, 2,00 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (23,5g, 192,35mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong thùng nước đá/muối. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50~1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 50g (94%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, *m/z*): 558 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,27 (m, 7H), 7,12-7,09 (m, 2H), 5,27-4,62 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 3H), 2,20-1,82 (m, 2H), 1,61-1,31 (m, 24H).

Ví dụ điều chế 57: Điều chế dime D30

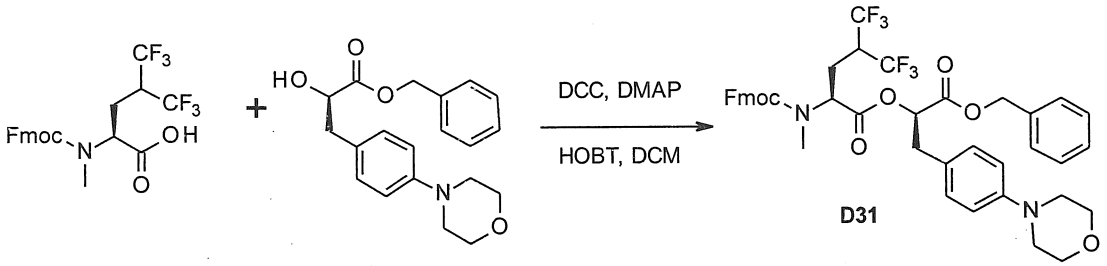
Dime D30 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



[(1*R*)-1-benzyl-2-benzyloxy-2-oxo-etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]-4,4-dimetyl-pentanoat (D30): EDAC (1,0g, 4,6mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa *N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-metyl-gama-metyl-*L*-leuxin (0,8g, 3,1mmol), benzyl *R*-2-hydroxy-3-phenylpropionat (0,8g, 3,1mmol) và DMAP (xúc tác) trong 8ml DCM được làm lạnh đến 00 ^{0}C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 70ml DCM, được rửa bằng 70ml nước, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat/heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,46g, 95%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,28 (m, 10H), 5,28(m, 1H), 5,12 (d, J = 6,1Hz, 2H), 4,89(m, 0,5H), 4,63(m, 0,5H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Ví dụ điều chế 58: Điều chế dime D31

Dime D31 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

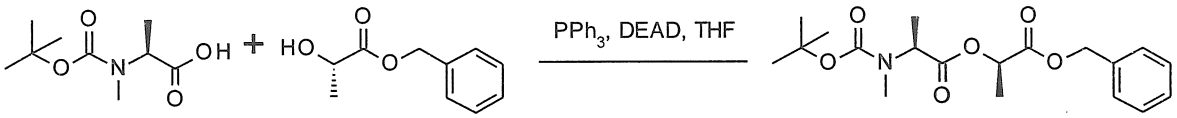


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat (D31): diclometan (4ml), axit (2S)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoic (200mg, 0,42mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (173mg, 0,51mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 8ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm HOBT (70mg, 0,52mmol, 1,20 đương lượng), DCC (104mg, 0,50mmol, 1,20 đương lượng) và 4-

dimetylaminopyridin (62mg, 0,51mmol, 1,20 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế(EtOAc:PE=1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 177mg (53%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(9H-floren-9-ylmetoxy)carbonyl](metyl)amino]-5,5,5-triflo-4-(triflometyl)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. MS (ES, m/z): 799 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 11H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,29-5,26 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 2H), 5,13-4,94 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 3H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,01 (br, 4H), 3,20-3,07 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 59: Điều chế dime D32

Dime D32 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

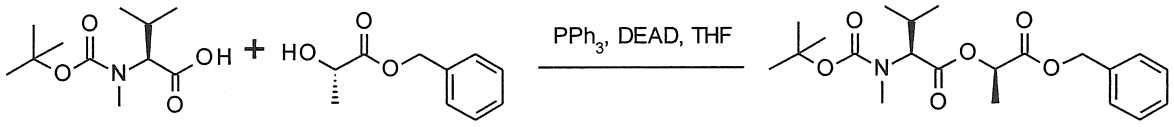


D32

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]propanoat (D32): tetrahydrofuran (100ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]propanoic (5g, 24,60mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (4,43g, 24,58mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (8,4g, 32,03mmol, 1,30 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (5,6g, 32,16mmol, 1,30 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:30-1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 9g (100%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]propanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 366 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,42-7,32 (m, 5H), 5,24-5,12 (m, 3H), 5,03-4,69 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 60: Điều chế dime D33

Dime D33 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

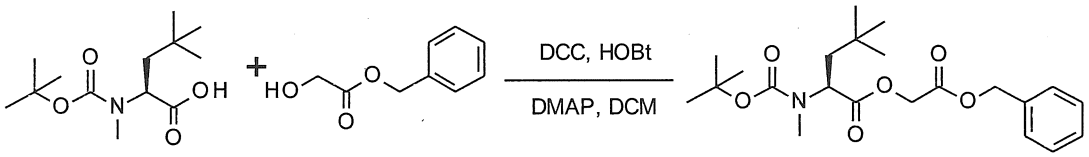


D33

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylbutanoat (D33): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylbutanoic (2g, 8,65mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (80ml), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (1,6g, 8,88mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (4,6g, 17,54mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (3g, 17,23mmol, 2,00 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9). Quá trình này sẽ tạo ra 3,3g (97%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylbutanoat as a pink liquid. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ví dụ điều chế 61: Điều chế dime D34

Dime D34 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



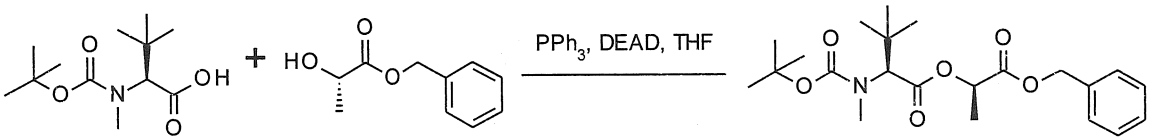
D34

2-(Benzyloxy)-2-oxoetyl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (D34): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoic (1g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), benzyl 2-hydroxyaxetat (770mg, 4,63mmol, 1,20 đương lượng), diclometan (25ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (950mg, 4,60mmol, 1,20 đương lượng), HOBt (630mg, 4,66mmol, 1,20 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (570mg, 4,67mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:9). Quá trình này sẽ tạo ra 1,15g (73%) 2-(benzyloxy)-2-oxoetyl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-

dimetylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 408 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 5,09-4,71 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 62: Điều chế dime D36

Dime D36 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

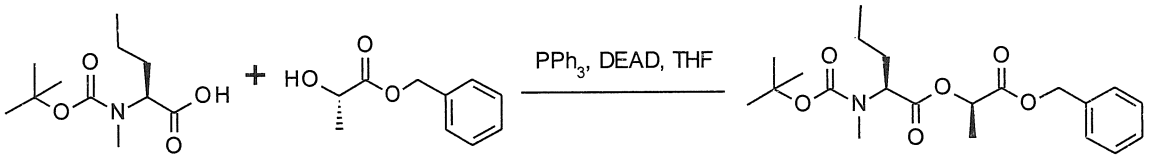


D36

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3,3-dimetylbutanoat (D36): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3,3-dimetylbutanoic (1,5g, 6,11mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (40ml), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (1,1g, 6,10mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (1,92g, 7,32mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (1,27g, 7,29mmol, 1,20 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 2g (80%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3,3-dimetylbutanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 408 (M+H).

Ví dụ điều chế 63: Điều chế dime D37

Dime D37 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



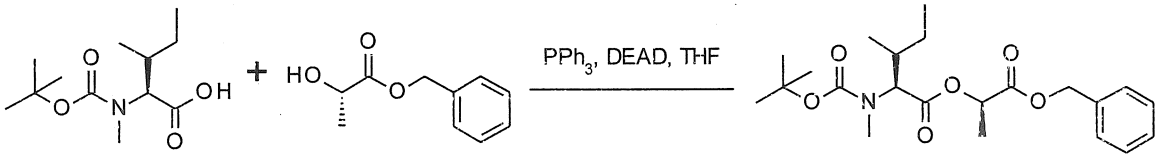
D37

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]pentanoat (D37): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]pentanoic (800mg, 3,46mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (60ml), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (623mg, 3,46mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (1,8g, 6,86mmol, 1,99 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng

được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (1,20g, 6,89mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9). Quá trình này sẽ tạo ra 1,05g (77%) of(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]pentanoat đưới dạng chất lỏng không màu. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ví dụ điều chế 64: Điều chế dime D38

Dime D38 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

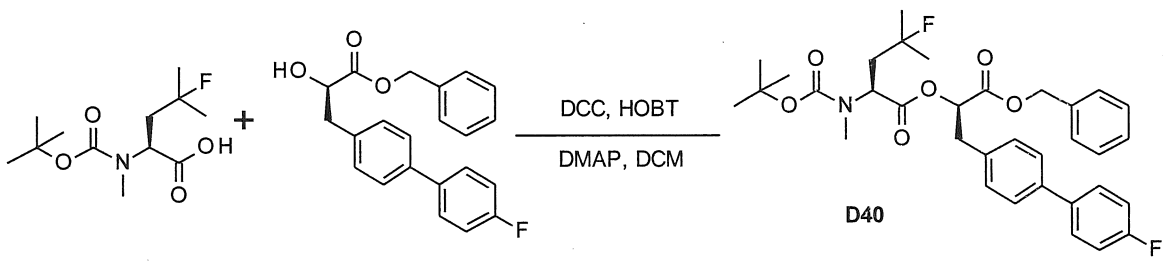


D38

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylpentanoat (D38): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylpentanoic (4g, 16,31mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (3,2g, 17,76mmol, 1,09 đương lượng), tetrahydrofuran (100ml), PPh_3 (5,3g, 20,21mmol, 1,24 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (4,1g, 23,54mmol, 1,44 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 4,2g (63%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 408 (M+H).

Ví dụ điều chế 65: Điều chế dime D40

Dime D40 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

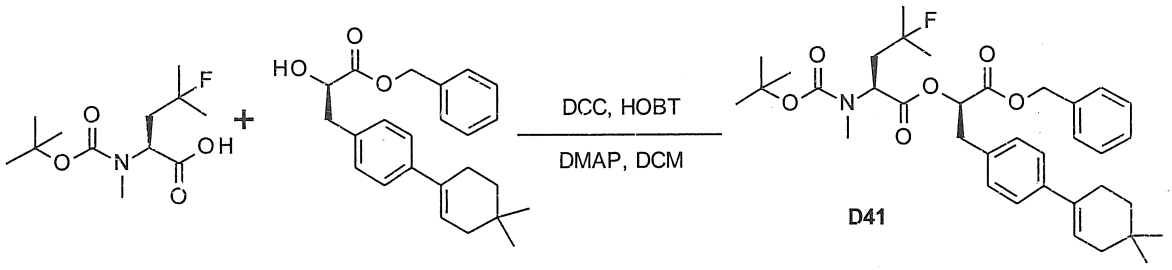


D40

(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D40): dung dịch chứa axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (1,2g, 4,56mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (30ml), benzyl (*2R*)3-[4-(4-flophenyl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (900mg, 2,57mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm 4-dimetylaminopyridin (500mg, 4,09mmol, 1,10 đương lượng), DCC (780mg, 3,78mmol, 1,10 đương lượng) và HOBT (510mg, 3,77mmol, 1,10 đương lượng) lần lượt từng phần ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 2g (74%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4-flophenyl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 596 (M+H).

Ví dụ điều chế 66: Điều chế dime D41

Dime D41 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

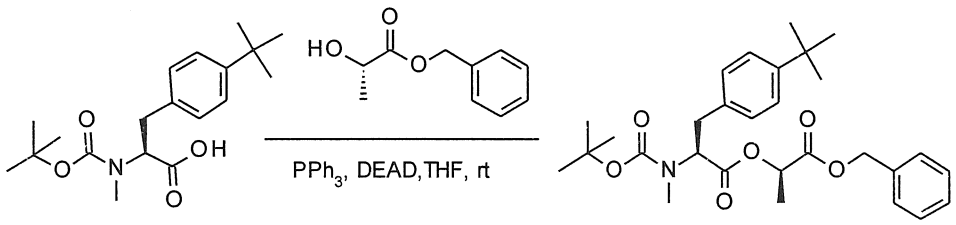


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D41): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (542mg, 2,06mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (*2R*)3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (750mg, 2,06mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (60ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (467mg, 2,26mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (276mg, 2,26mmol, 1,10 đương lượng) và HOBt (306mg, 2,26mmol, 1,10 đương lượng) ở 0°C.Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 850mg (68%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-

yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 610 (M+H).

Ví dụ điều chế 67: Điều chế dime D42

Dime D42 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

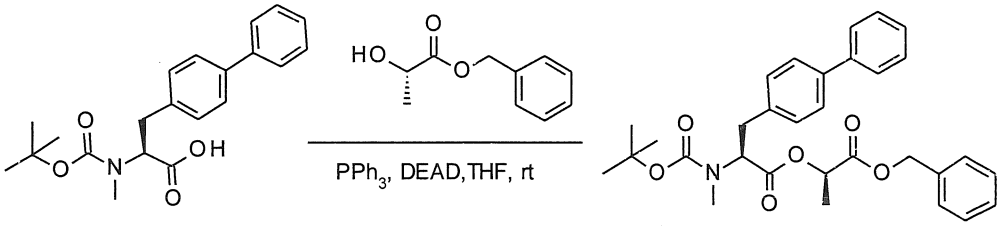


D42

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat (D42): tetrahydrofuran (20ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-tert-butylphenyl)propanoic (1g, 2,98mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*S*)-2-hydroxypropanoat (530mg, 2,94mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (1g, 3,81mmol, 1,30 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (670mg, 3,85mmol, 1,30 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 1,4g (94%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 498 (M+H).

Ví dụ điều chế 68: Điều chế dime D43

Dime D43 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



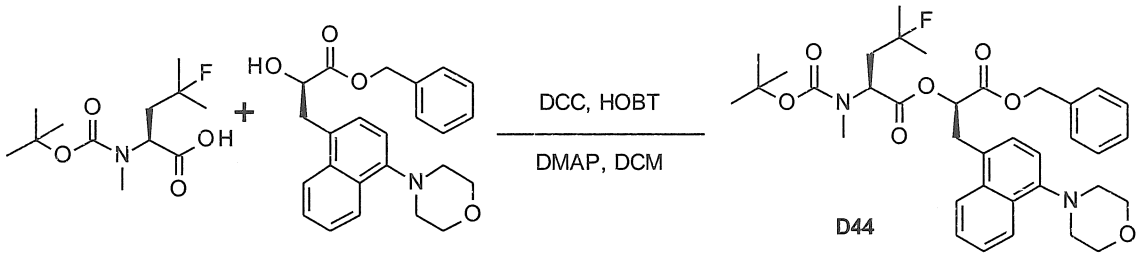
D43

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat (D43): tetrahydrofuran (10ml), benzyl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat (1g, 2,24mmol, 1,00 đương lượng), benzyl-(2*S*)-2-hydroxypropanoat (760mg, 4,22mmol, 1,88 đương lượng), PPh_3 (1,5g, 5,72mmol,

2,55 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (960mg, 5,51mmol, 2,46 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 1,1g (91%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-3-(4-phenylphenyl)propanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 518 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,30 (m, 14H), 5,27-5,15 (m, 3H), 4,96-4,91 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,06-2,82 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,46-1,22 (m, 12H).

Ví dụ điều chế 69: Điều chế dime D44

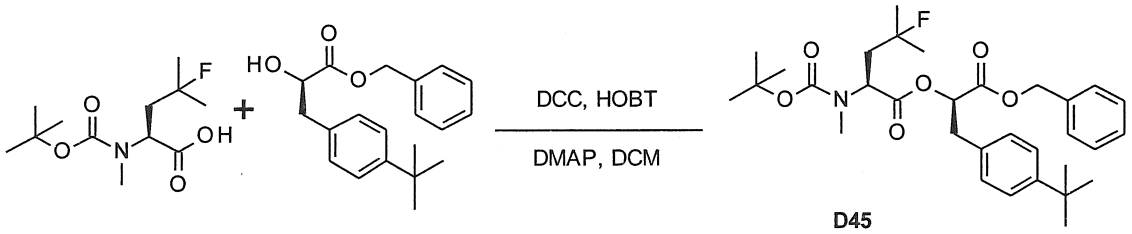
Dime D44 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D44): benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]propanoat (600mg, 1,53mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (600mg, 2,28mmol, 1,49 đương lượng), diclometan (20ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phầnHOBt (410mg, 3,03mmol, 1,98 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (370mg, 3,03mmol, 1,98 đương lượng) và DCC (470mg, 2,28mmol, 1,49 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 600mg (61%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)naphtalen-1-yl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 637 (M+H).

Ví dụ điều chế 70: Điều chế dime D45

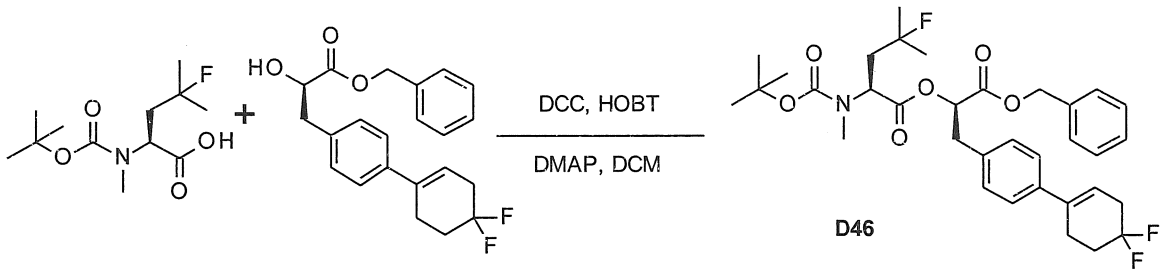
Dime D45 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D45): tetrahydrofuran (25ml), benzyl (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat (710mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (527mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (790mg, 3,01mmol, 1,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DEAD (517mg, 2,97mmol, 1,50 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế phép sắc ký lớp mỏng rửa giải bằng etyl axetat/PE (1/5). Quá trình này sẽ tạo ra 710mg (59%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 600 (M+H).

Ví dụ điều chế 71: Điều chế dime D46

Dime D46 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

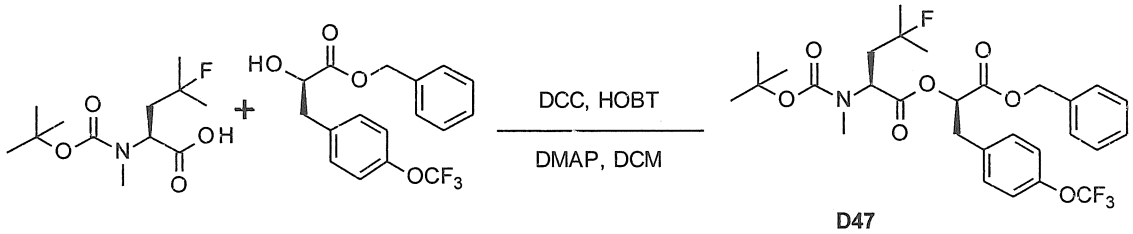


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D46): diclometan (50ml), benzyl (2*R*)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (2g, 5,37mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (1,42g, 5,39mmol, 1,10 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần HOBT (870mg, 6,44mmol, 1,20 đương lượng). DCC (1,33g,

6,45mmol, 1,20 đương lượng), được thêm từng phần vào dung dịch này. 4-dimetylaminopyridin (780mg, 6,38mmol, 1,20 đương lượng) được thêm từng phần vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:20-1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 3,2g (96%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu.MS (ES, m/z): 618 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ7,36-7,34(m, 5H), 7,26-7,25(m,2H), 7,14-7,11(m,2H), 5,89(br, 1H), 5,29-5,23(m,1H), 5,18-5,06(m,2H), 4,89-4,78(m,1H), 3,17-3,10(m,2H), 2,77-2,65(m,7H), 2,23-1,97(m,2H), 1,59-1,15(m,17H).

Ví dụ điều chế 72: Điều chế dime D47

Dime D47 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



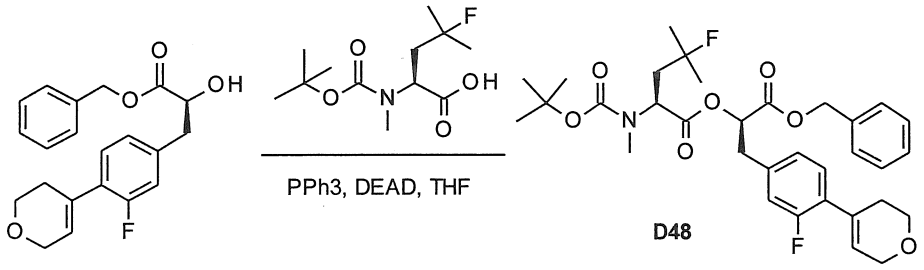
D47

(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D47): axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (3,1g, 11,77mmol, 1,00 đương lượng), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoat (4g, 11,75mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (120ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm lần lượt từng phần DCC (2,7g, 13,09mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (1,6g, 13,10mmol, 1,10 đương lượng) và HOBt (1,7g, 12,58mmol, 1,10 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 3,5g (51%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 586 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,37 (m, 4H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 4H), 5,30-5,27 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 5,05-4,82 (m, 1H),

3,19-3,16 (m, 2H), 2,66 (d, *J*=22,5Hz, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,51-1,33 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 73: Điều chế dime D48

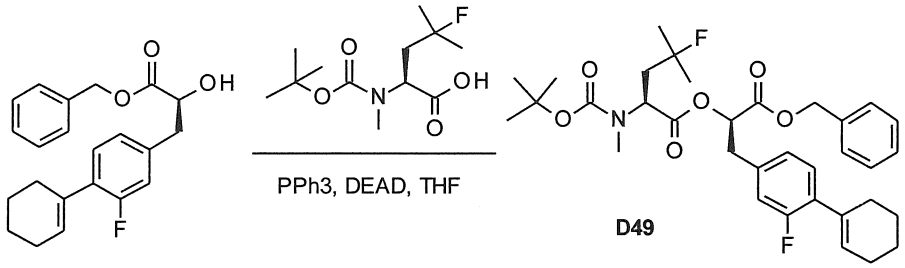
Dime D48 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D48): benzyl (2*S*)-3-[4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat (700mg, 1,96mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoic (776mg, 2,95mmol, 1,50 đương lượng), PPh_3 (1,03g, 3,93mmol, 2,00 đương lượng), tetrahydrofuran (50ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (684mg, 3,93mmol, 2,00 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4). Quá trình này sẽ tạo ra 950mg (80%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 602 (M+H); ^{1}H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,36-7,28 (m, 5H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,03 (br, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,93-4,90 (m, 0,5H), 4,73-4,56 (m, 0,5H), 4,34-4,23 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 3H), 2,50 (br, 2H), 2,31-1,97 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 74: Điều chế dime D49

Dime D49 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

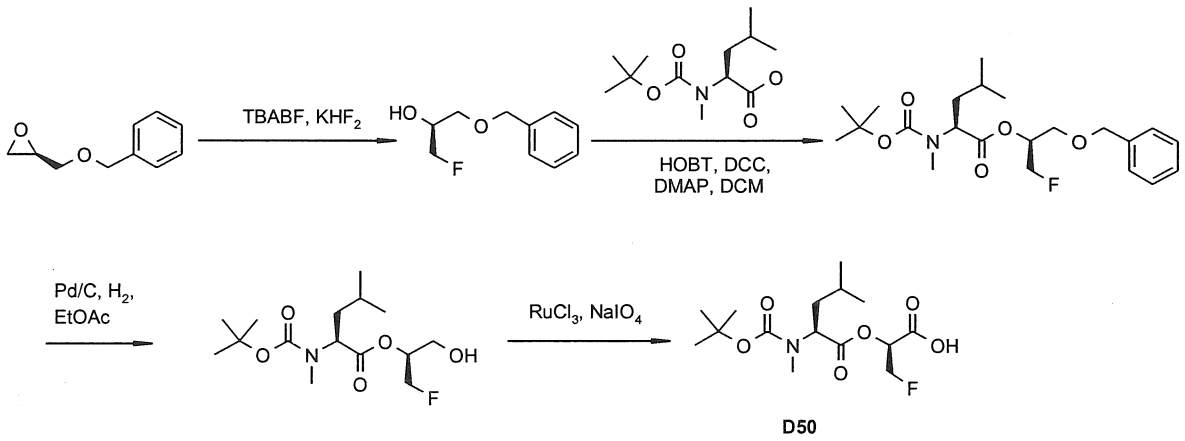


(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (D49): tetrahydrofuran (25ml), benzyl (2*S*)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-2-hydroxypropanoat (710mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (527mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng), PPh_3 (790mg, 3,01mmol, 1,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DEAD (517mg, 2,97mmol, 1,50 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế phép sắc ký lớp mỏng developed with etyl axetat/PE (1/5). Quá trình này sẽ tạo ra 710mg (59%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(xyclohex-1-en-1-yl)-3-flophenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 600 (M+H); ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,27(m,5H), 7,15-7,11(m,1H), 6,87-6,82(m,2H), 5,91(br,1H), 5,30-5,06(m,3H), 4,94-4,65(m, 1H), 3,14-3,10(m, 2H), 2,74-2,68(m,3H),2,22-1,96(m,2H), 1,80-1,70(m,4H), 1,69-1,25(m,19H).

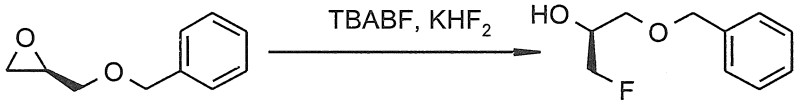
Ví dụ điều chế 75: Điều chế dime D50

Dime D50 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 29 dưới đây.

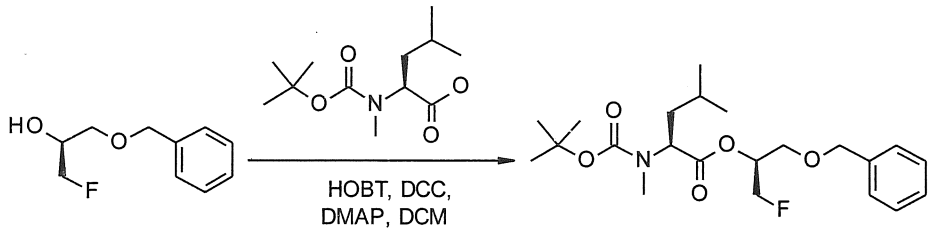
Sơ đồ 29



Mô tả chi tiết

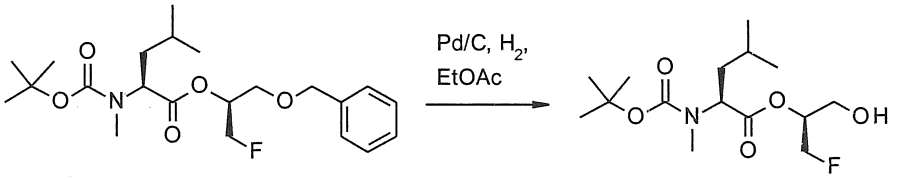


(2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-ol: dung dịch chứa (2*R*)-2-[(benzyloxy)metyl]oxiran (3g, 18,27mmol, 1,00 đương lượng) trong heptan (50ml), TBABF (15g, 3,00 đương lượng), KHF_2 (3,2g, 3,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở 130°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 200ml nước/nước đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 3,1g (92%) (2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-ol dưới dạng dầu không màu.^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,29 (m,5H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,51 (m,1H), 4,39-4,36 (m,1H), 4,13-4,00 (m,1H),3,64-3,54 (m,2H); ^{19}F NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 232,19

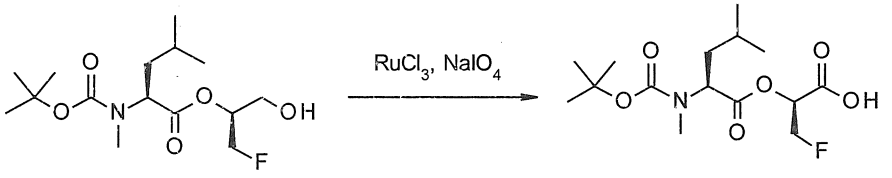


(2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat: diclometan (200ml), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (14,6g, 59,52mmol, 1,10 đương lượng), (2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-ol (10g, 54,29mmol, 1,00 đương lượng), DCC (14g, 67,85mmol, 1,25 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (8g, 65,48mmol, 1,21 đương lượng), HOBT (8,8g, 65,13mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở

nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 16g (72%) (2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu.MS (ES, m/z): 412(M+H).



(2*S*)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat: metanol (30ml), (2*S*)-1-(benzyloxy)-3-flopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (7g, 17,01mmol, 1,00 đương lượng), và paladi trên cacbon (2g) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 5,3g (97%) (2*S*)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, m/z): 322(M+H).



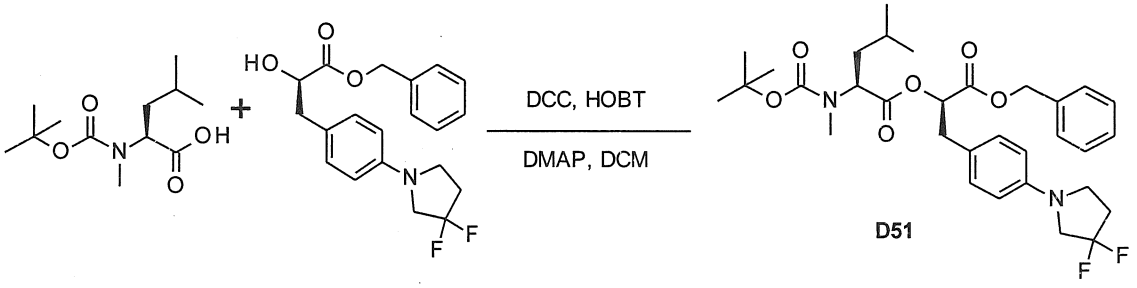
D50

Axit (2*S*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-flopropanoic (D50): nước (100ml), cloroform (150ml), ACN (150ml), (2*S*)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (6g, 18,67mmol, 1,00 đương lượng), $RuCl_3$ (2,1g), $NaIO_4$ (20g) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1000ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x50ml etyl axetat và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x60ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,2g (67%) (2*S*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-flopropanoic axit dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 236

(M+H - Boc); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 5,42 (br,1H), 4,92-4,63 (m, 3H), 2,85-2,82 (m, 3H), 1,83-1,53 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,02-0,86 (m, 6H).

Ví dụ điều chế 76: Điều chế dime D51

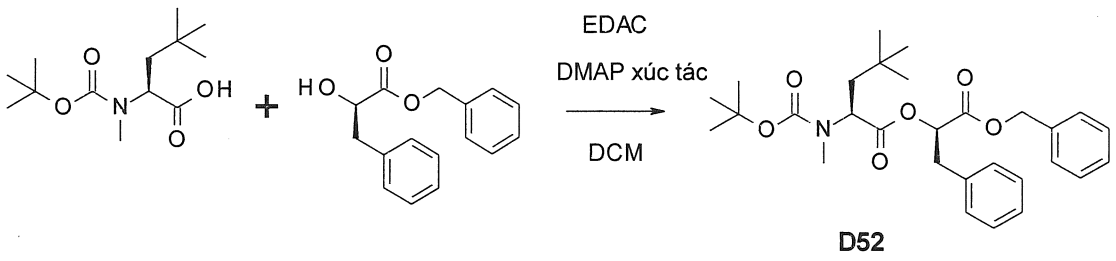
Dime D51 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (D51): benzyl (2*R*)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-2-hydroxypropanoat (1,5g, 4,15mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoic (1g, 4,08mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (80ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DCC (1,1g, 5,33mmol, 1,20 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (600mg, 4,91mmol, 1,20 đương lượng) và HOBT (700mg, 5,18mmol, 1,20 đương lượng) lần lượt từng phần kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:15). Quá trình này sẽ tạo ra 1,7g (70%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, *m/z*): 589 (M+H).

Ví dụ điều chế 77: Điều chế dime D52

Dime D52 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

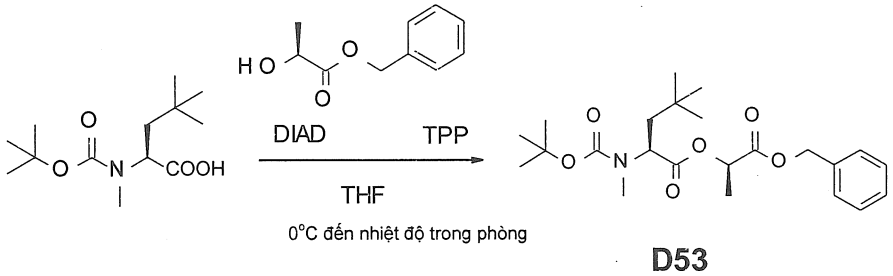


[(1*R*)-1-benzyl-2-benzyloxy-2-oxo-etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]-4,4-dimetyl-pentanoat (D52): EDAC (1,0g,

4,6mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa *N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-metyl-gama-metyl-*L*-leuxin (0,8g, 3,1mmol), benzyl *R*-2-hydroxy-3-phenylpropionat (0,8g, 3,1mmol) và DMAP (xúc tác) trong 8ml DCM được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 70ml DCM, được rửa bằng 70ml nước, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat/heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 1,46g, 95%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,28 (m, 10H), 5,28(m, 1H), 5,12 (d, J = 6,1Hz, 2H), 4,89(m, 0,5H), 4,63(m, 0,5H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Ví dụ điều chế 78: Điều chế dime D53

Dime D53 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

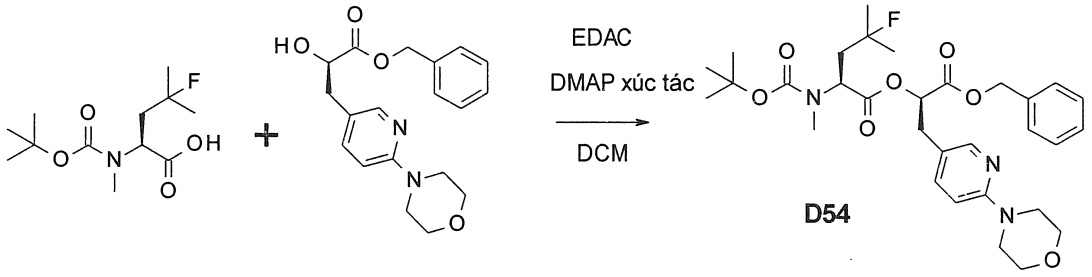


D53

[(1*R*)-2-benzyloxy-1-metyl-2-oxo-etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]-4,4-dimetyl-pentanoat (D53): dung dịch chứa diisobutylazodicarboxylat (0,76g, 3,7mmol) trong 2ml THF được thêm từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa N-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-metyl-gama-metyl-*L*-leuxin (0,8g, 3,1mmol), benzyl L-laxetat(0,56g, 3,1mmol) và triphenylphosphin (1,0g, 3,7mmol) trong 8ml THF được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100ml etyl axetat, được rửa bằng 100ml nước, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 1,3g (định lượng). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7,36 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,90 (m, 0,5H), 4,69 (m, 0,5), 2,65 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 12H), 0,89 (m, 9H).

Ví dụ điều chế 79: Điều chế dime D54

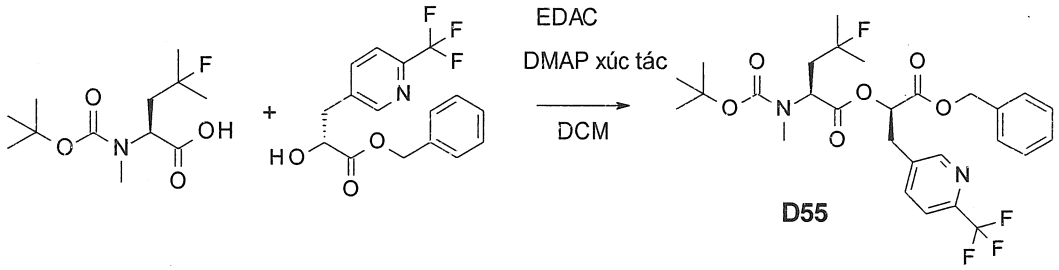
Dime D54 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.



[(1*R*)-2-benzyloxy-1-[(6-morpholino-3-pyridyl)metyl]-2-oxo-etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxy-carbonyl(metyl)amino]-4-flo-4-metyl-pentanoat (D54): EDAC (0,34g, 1,8mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa N-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-metyl-gama-flo-*L*-leuxin (0,31g, 1,2mmol), benzyl R-2-hydroxy-3-[2-(4-morpholino)-5-pyridyl]propionat (0,4g, 1,2mmol) và DMAP (xúc tác) trong 5ml DCM được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml DCM, được rửa bằng 50ml nước, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 0,56g, 82%. MS (CI, *m/z*): 588 (M+H).

Ví dụ điều chế 80: Điều chế dime D55

Dime D55 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

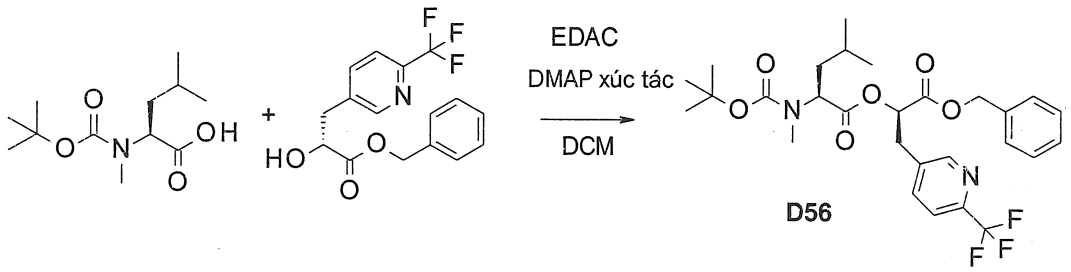


[(1*R*)-2-benzyloxy-2-oxo-1-[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxy-carbonyl(metyl)amino]-4-flo-4-metyl-pentanoat (D55): EDAC (0,51g, 2,6mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa *N-tert*-butoxy-carbonyl-*N*-metyl-gama-flo-*L*-leuxin (0,46g, 1,7mmol), benzyl *R*-2-hydroxy-3-[2-(triflo-metyl)-5-pyridyl]propanoat (0,56g, 1,7mmol) và DMAP (xúc tác) trong 6ml DCM được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml DCM, được rửa bằng 50ml nước, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 0,80g, 81%. MS (CI, m/z): 571 (M+H); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ

8,52 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 5,33 (m, 1H), 5,12 (m, 2,5H), 4,87 (m, 0,5H), 3,26 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,49 (s, 4H), 1,38 (m 9H).

Ví dụ điều chế 81: Điều chế dime D56

Dime D56 được điều chế bằng phản ứng được thể hiện dưới đây.

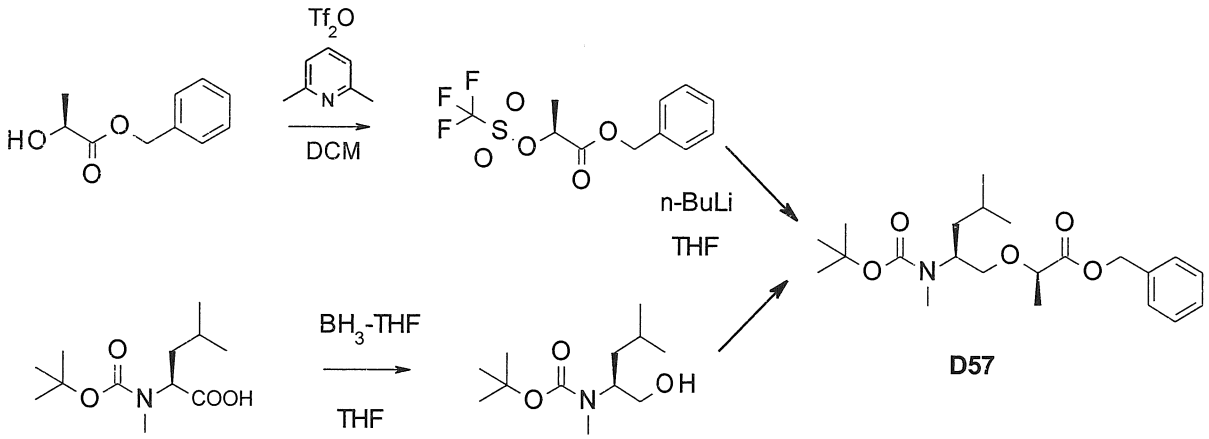


[(1R)-2-benzyloxy-2-oxo-1-[[6-(triflometyl)-3-pyridyl]metyl]etyl]-(2*S*)-2-[*tert*-butoxy-carbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentanoat (D56): EDAC (0,51g, 2,6mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa *N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-metyl-gama-flo-*L*-leuxin (0,46g, 1,7mmol), benzyl *R*-2-hydroxy-3-[2-(triflometyl)-5-pyridyl]propanoat (0,56g, 1,7mmol) và DMAP (xúc tác) trong 6ml DCM được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 50ml DCM, được rửa bằng 50ml nước, được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 0,80g, 81%. MS (CI, *m/z*): 553 (M+H).

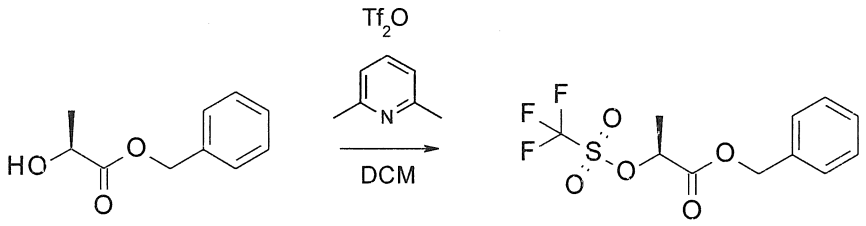
Ví dụ điều chế 82: Điều chế dime D57

Dime D57 được điều chế bằng quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 30 dưới đây.

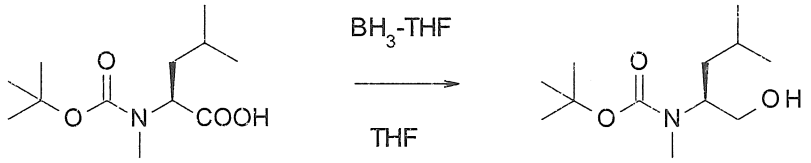
Sơ đồ 30



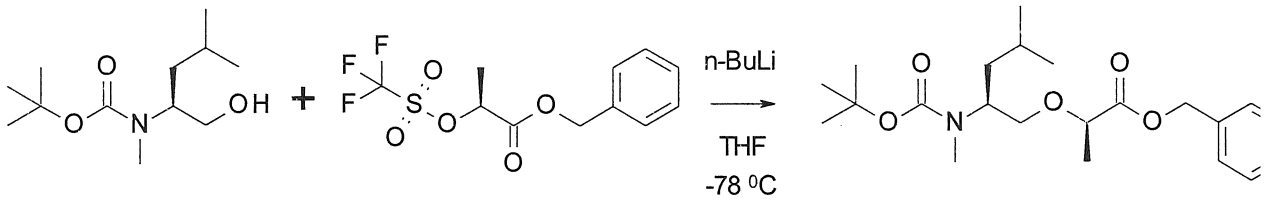
Mô tả chi tiết



Benzyl (2*S*)-2-(triflometylsulfonyloxy)propanoat: anhydrit triflic (5,3g, 18,4mmol) được thêm vào dung dịch chứa benzyl (*S*)-laxetat (3,5g, 17,5mmol) và 2,6-lutidin (2,0g, 18,4mmol) trong 100ml DCM được làm lạnh đến 0^0C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu màu hồng sáng. Hiệu suất: 3,8g, 70%. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 7,38 (m, 5H), 5,29 (d, J = 7,0Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,71 (d, J = 7,0Hz, 3H); ^{19}F NMR (CD_2Cl_2): δ 75,70 (s, 3F).



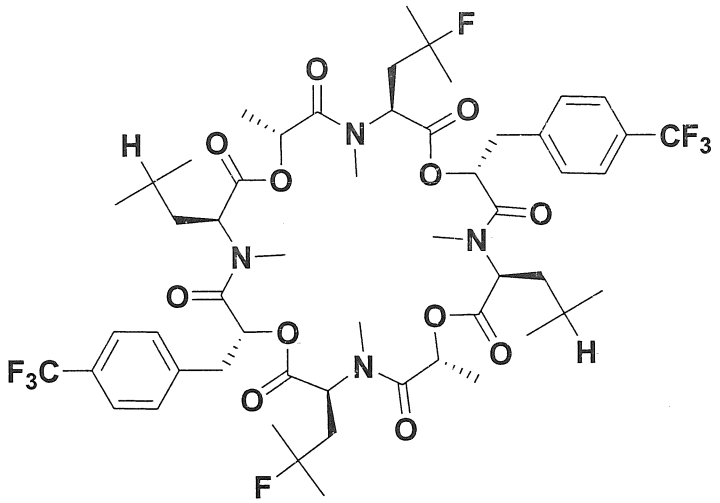
***tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]-*N*-metyl-carbamat:** 18ml phức boran 1M-THF trong THF được thêm vào dung dịch chứa N-boc-*N*-metyl-(L) leuxin (4,0g, 16mmol) trong 20ml THF và hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 10ml metanol và được cô. Phần cặn được hòa tan trong 150ml etyl axetat, được rửa bằng 100ml nước, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 3,5g, 93%. ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 4,19 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,9Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).



D57

Benzyl (2*R*)-2-[(2*S*)-2-[*tert*-butoxycarbonyl(metyl)amino]-4-metyl-pentoxy]propanoat (D57): 7,6ml dung dịch 1,6M của butyllithi trong THF được thêm từng giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metyl-butyl]-*N*-metyl-carbamat (2,8g, 12mmol) trong 35ml THF trong môi trường nitơ được làm lạnh đến -78^{0}C và hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút. Để hỗn hợp phản ứng trở nên ấm đến -20 ^{0}C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ngược trở lại đến -78 ^{0}C và được xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa benzyl (2*S*)-2-(triflometyl-sulfonyloxy)propanoat (3,8g, 12mmol) trong 10ml THF và được khuấy qua đêm để nó trở nên ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100ml nước và được chiết trong 100ml etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Phần cặn được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan để thu được hợp chất đích dưới dạng dầu trong suốt. Hiệu suất: 0,35g, 7,8%. MS (CI, *m/z*): 294 (M+H –Boc); ^{1}H NMR (CD_2Cl_2): δ 7,33 (m, 5H), 5,16 (m, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 1,44 (m, 15H), 0,91 (m, 6H).

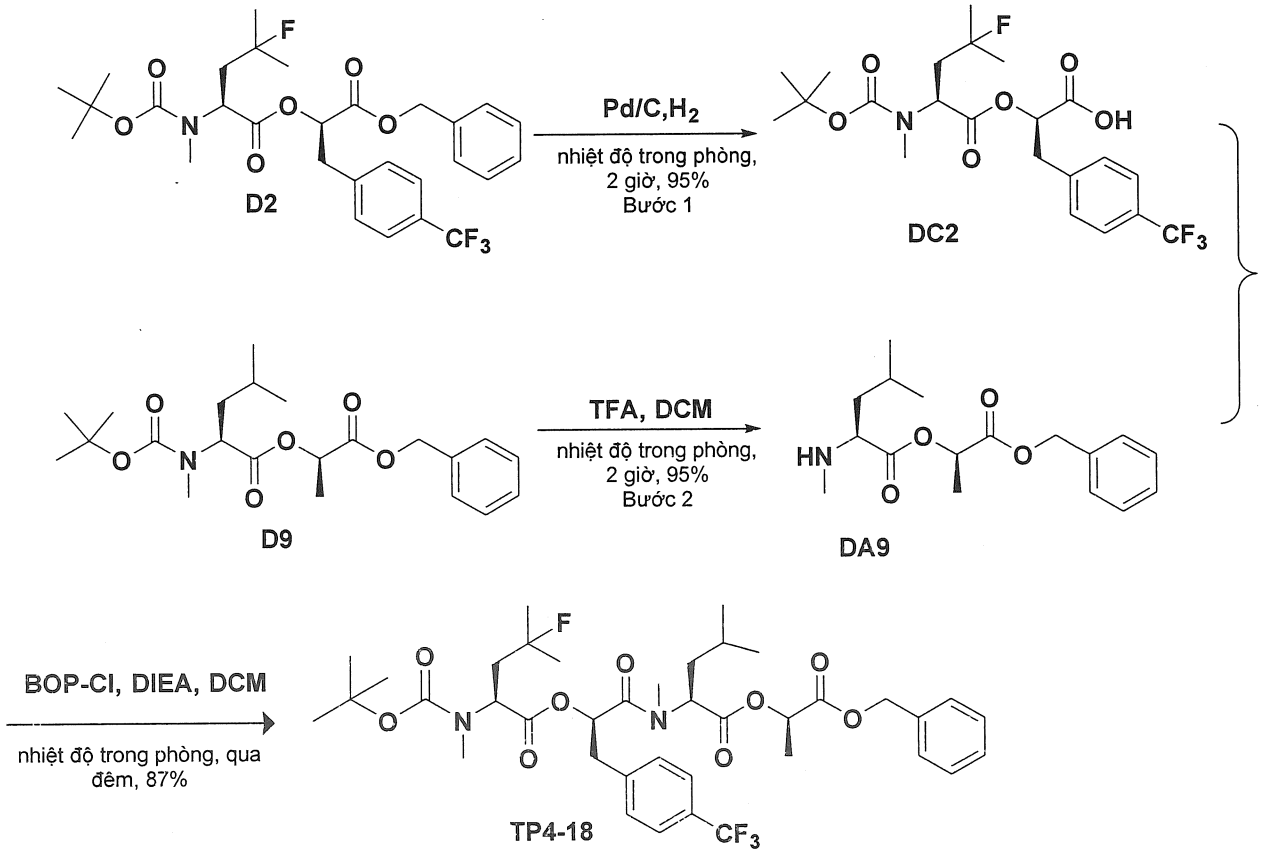
Ví dụ điều chế 83: Điều chế Hợp chất 4-18



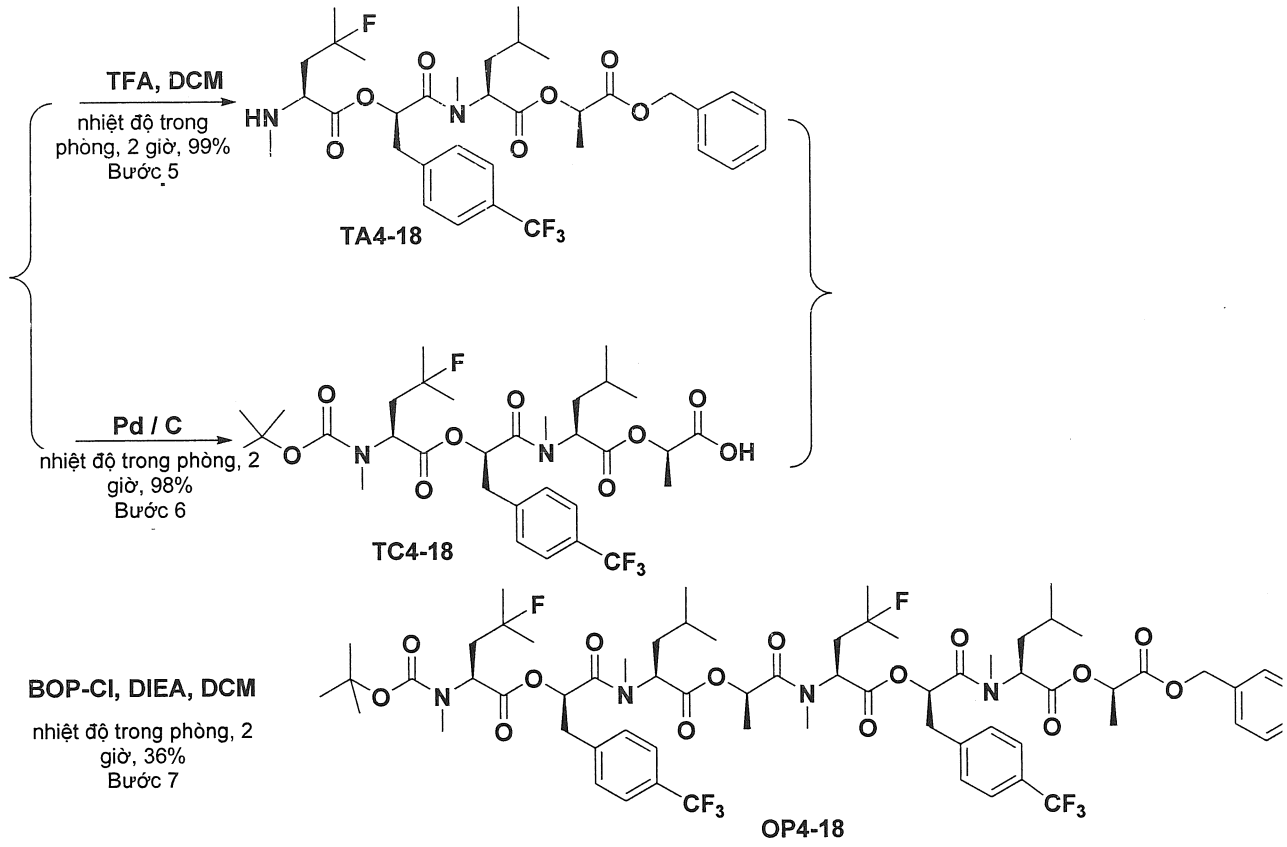
4-18

Hợp chất 4-18 được điều chế theo các Sơ đồ từ 31 đến 33 được thể hiện dưới đây.

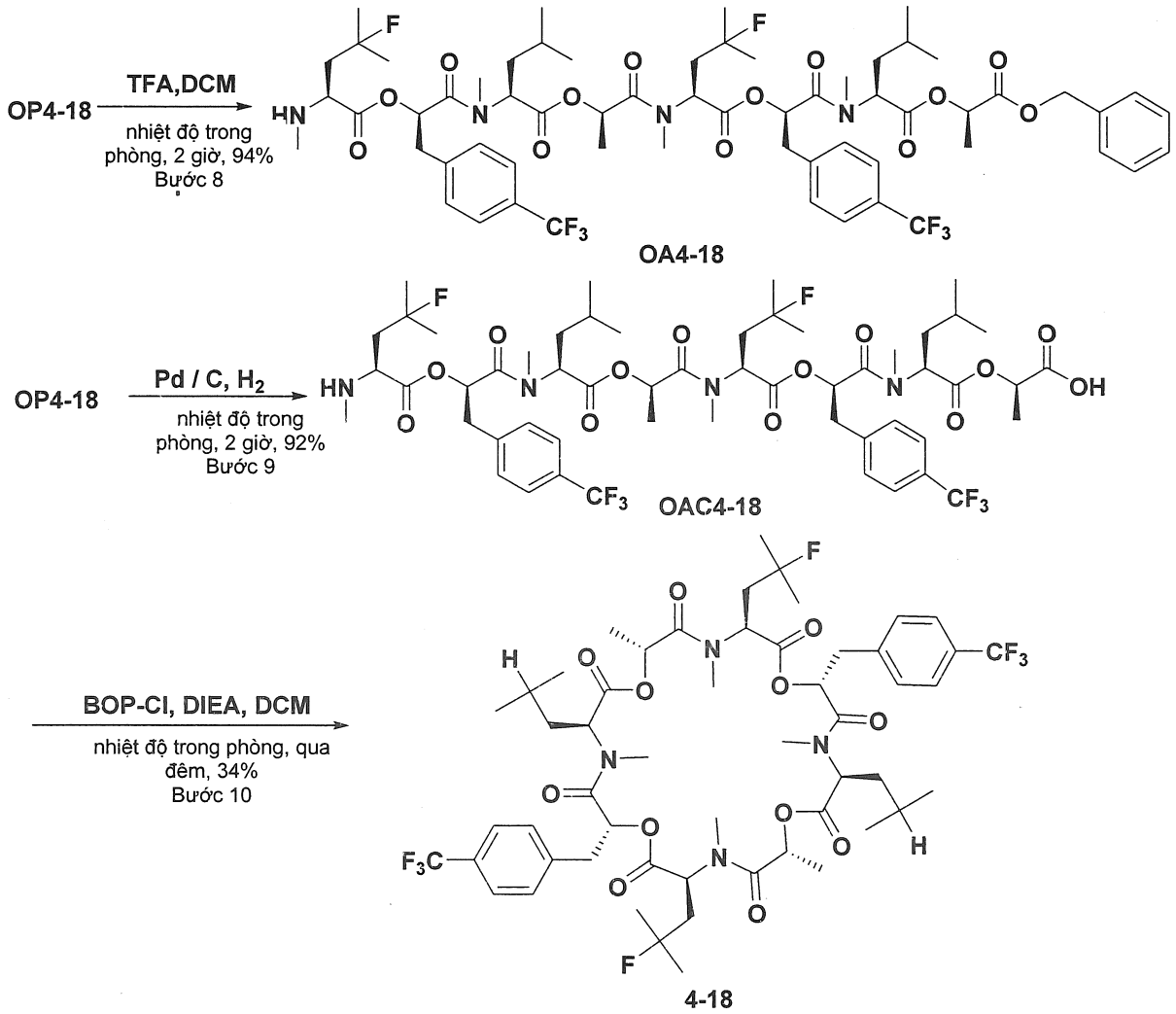
Sơ đồ 31


D2
Pd/C,H2
nhiệt độ trong phòng, 2 giờ, 95%
Bước 1
DC2
D9
TFA, DCM
nhiệt độ trong phòng, 2 giờ, 95%
Bước 2
DA9
BOP-CI, DIEA, DCM
nhiệt độ trong phòng, qua đêm, 87%
TP4-18

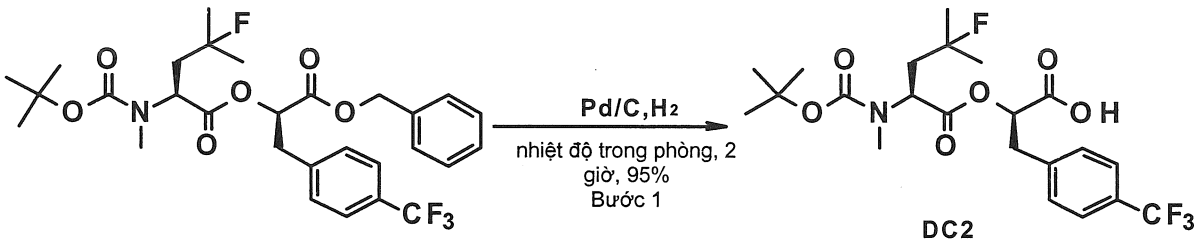
Sơ đồ 32


TFA, DCM
nhiệt độ trong phòng, 2 giờ, 99%
Bước 5
TA4-18
Pd / C
nhiệt độ trong phòng, 2 giờ, 98%
Bước 6
TC4-18
BOP-CI, DIEA, DCM
nhiệt độ trong phòng, 2 giờ, 36%
Bước 7
OP4-18

Sơ đồ 33



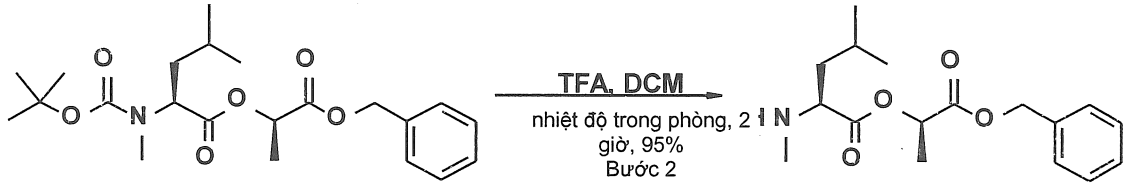
1. Điều chế chất trung gian DC2:



Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic: metanol (10ml),2R)-1-

(benzyloxy)-1-oxo-3-[4-(triflometyl)phenyl]propan-2-yl(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (3,5g, 6,14mmol, 1,00 đương lượng), Pd/C (500mg, 0,40 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,8g (95%) (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic axit (DC2) dưới dạng dầu màu vàng sáng. MS (ES, *m/z*): 480 (M+H).

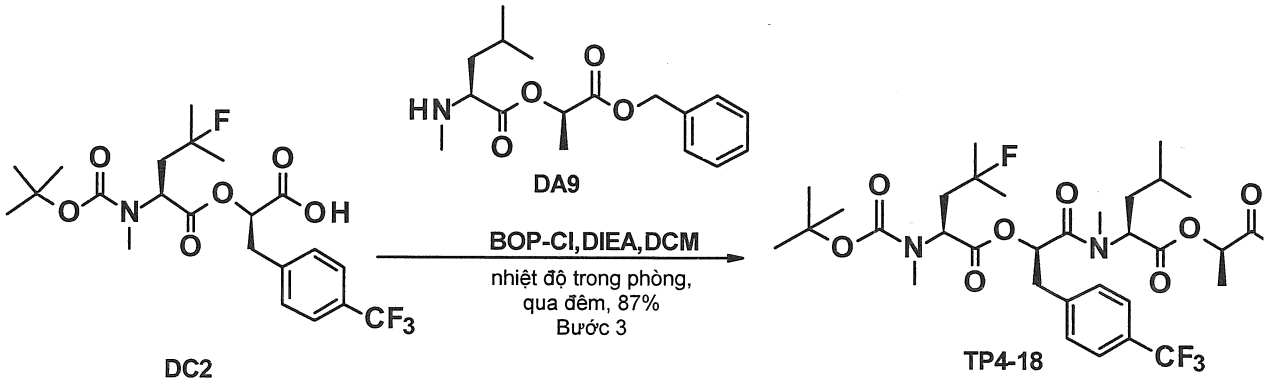
2. Điều chế chất trung gian DA9



DA9

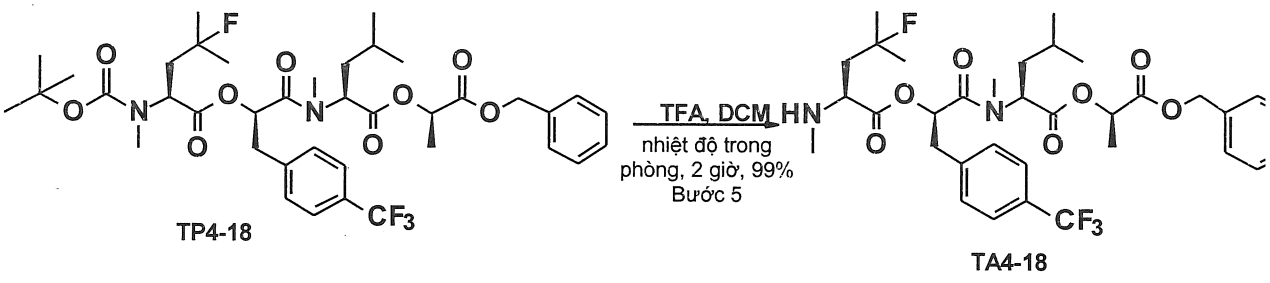
(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat: diclometan (15ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (2,5g, 6,13mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (4ml, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2g (95%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat dưới dạng dầu không màu.

3. Điều chế chất trung gian TP4-18



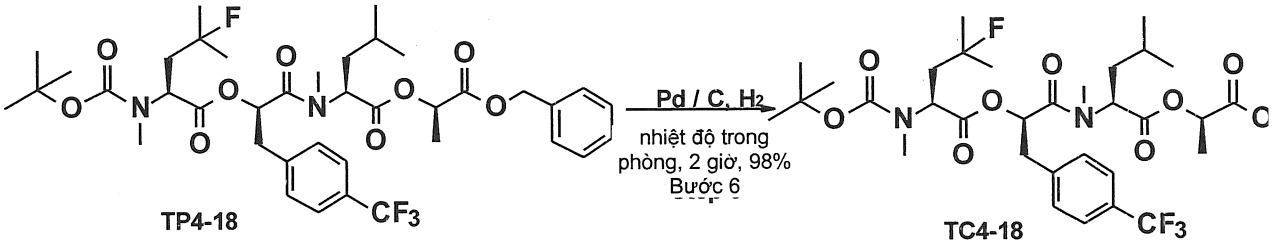
TA4-18: diclometan (30ml), (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometyl)phenyl]propanoic axit (2g, 4,17mmol, 1,00 đương lượng), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (2g, 6,51mmol, 1,56 đương lượng), BOP-Cl (2,2g, 8,64mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (1,1g, 8,51mmol, 2,04 đương lượng) ở 0 °C được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 2,8g (87%) **TP4-18** dưới dạng dầu màu vàng.

4. Tổng hợp chất trung gian TA4-18



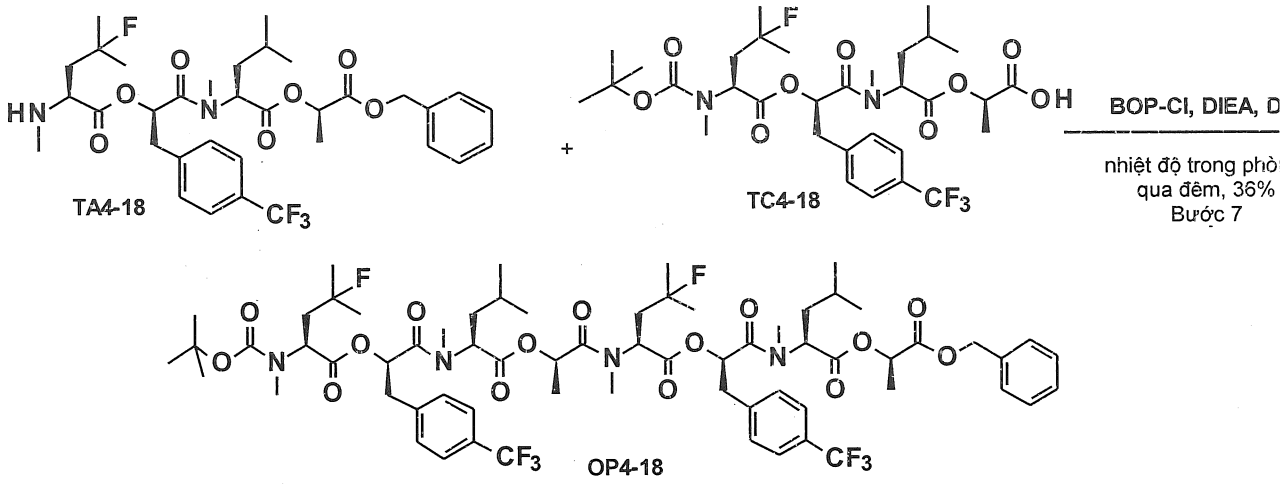
TA4-18: diclometan (15ml), TP4-18 (700mg, 0,91mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (4ml, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan. Quá trình này sẽ tạo ra 600mg (99%) **TA4-18** dưới dạng dầu màu vàng.

5. Tổng hợp chất trung gian TC4-18



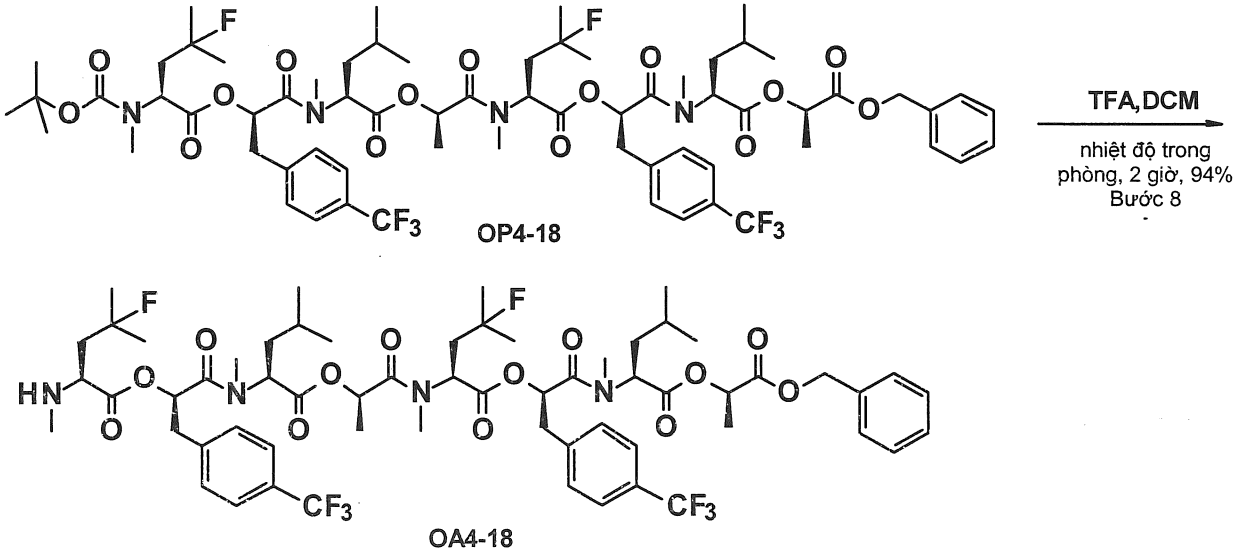
TC4-18: metanol (10ml), TP4-18 (700mg, 0,91mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (70mg, 0,40 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất **TC4-18** (610mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

6. Tổng hợp OP4-18



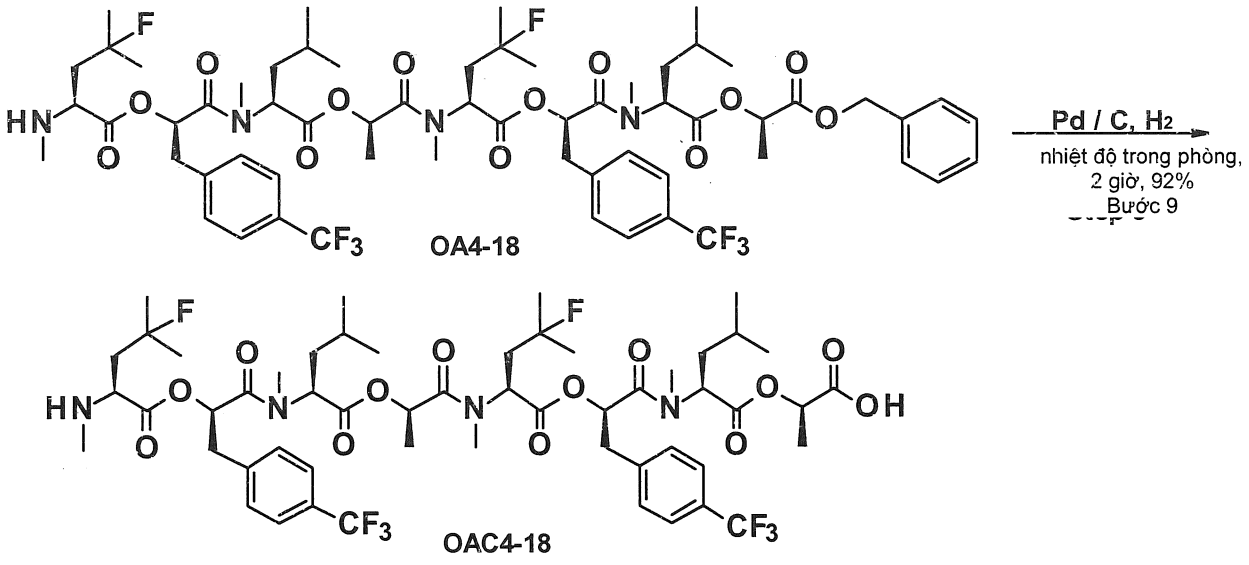
OP4-18: diclometan (20ml), TC4-18 (700mg, 1,03mmol, 1,00 đương lượng), TA4-18 (700mg, 1,05mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (530mg, 2,08mmol, 2,02 đương lượng), DIEA (270mg, 2,09mmol, 2,03 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml, ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Phần cặnđược cô trong chân không và được nạp vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2) để thu được hợp chất **OP4-18** (500mg, 36%) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

7. Tổng hợp chất trung gian OA4-18



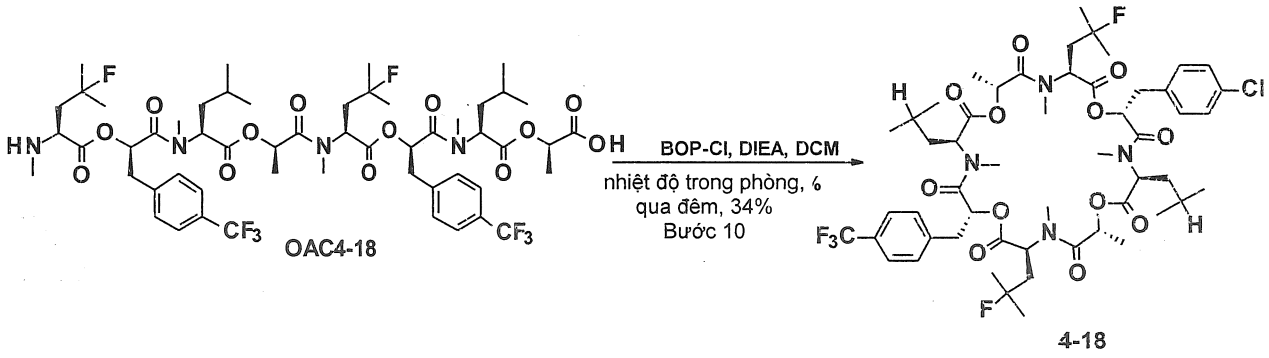
OA4-18: diclometan (10ml), chất trung gian OP4-18 (600mg, 0,45mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (4mg, 0,04mmol, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml etyl axetat.Lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 520mg (94%) **OA4-18** dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Tổng hợp chất trung gian OAC4-18



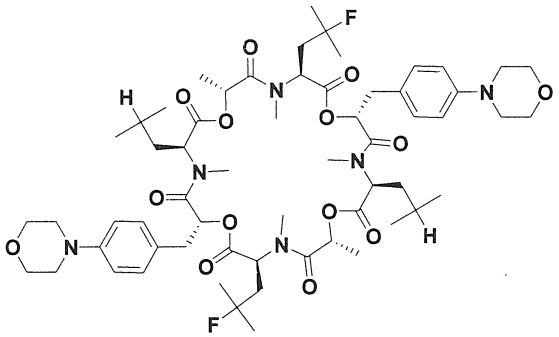
OAC4-18: metanol (15ml), chất trung gian 4-18-9(400mg, 0,33mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (100mg, 0,60 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 340mg (92%) **OAC4-18** dưới dạng chất rắn không màu.

9. Điều chế Hợp chất 4-18



4-18: OAC4-18 (300mg, 0,26mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (50ml), BOP-Cl (168mg, 0,66mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (85mg, 0,66mmol, 2,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml, ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép Prep-HPLC theo các điều kiện sau: Cột, SunFire Prep C18 5um 19*150mm; pha di động, nước (pha này chứa axit trifloaxetic0,05%) và CH_3CN; Gradien: 75% đến 88% trong 8 phút; Detectơ, 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 101,1mg (34%) hợp chất **4-18** dưới dạng chất rắn màu trắng. (ES, m/z): 1120,5 (theo tính toán, M), 1121,5 (theo thực nghiệm, M+H) ^{1}HNMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,56 (m, 4H), 7,39-7,28 (m, 4H), 5,76-5,70 (m, 2H), 5,42-5,15 (m, 5H), 4,51 (m, 1H), 3,2-3,07 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 10H), 2,21-1,91 (m, 4H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,52-1,27 (m, 19H), 1,17-0,80 (m, 15H). [α]= -50,08° (T=27,2°C, c 0,86g/100ml trong MeOH).

<u>Ví dụ điều chế 84: Điều chế Hợp chất 6-18</u>

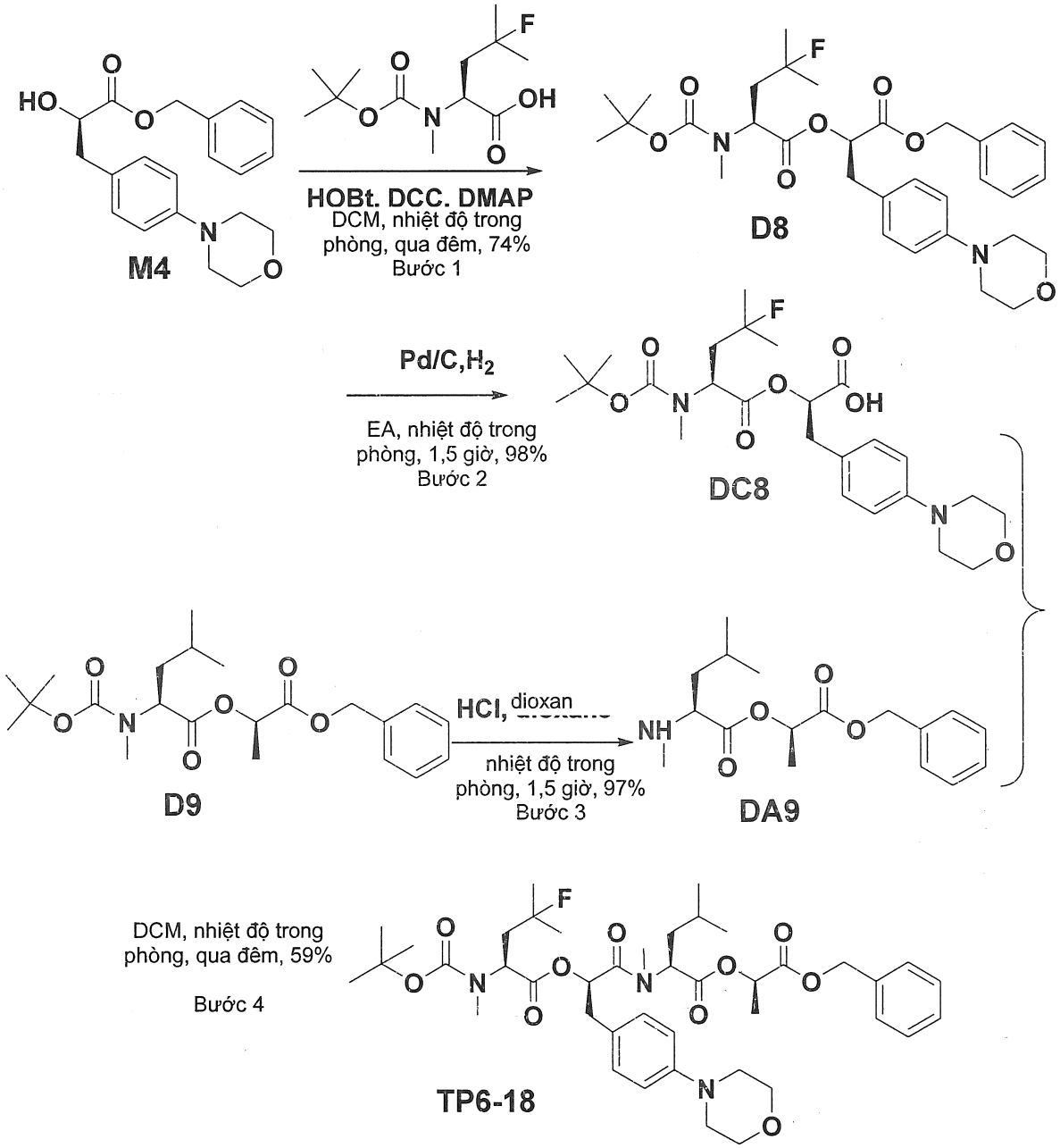


6-18

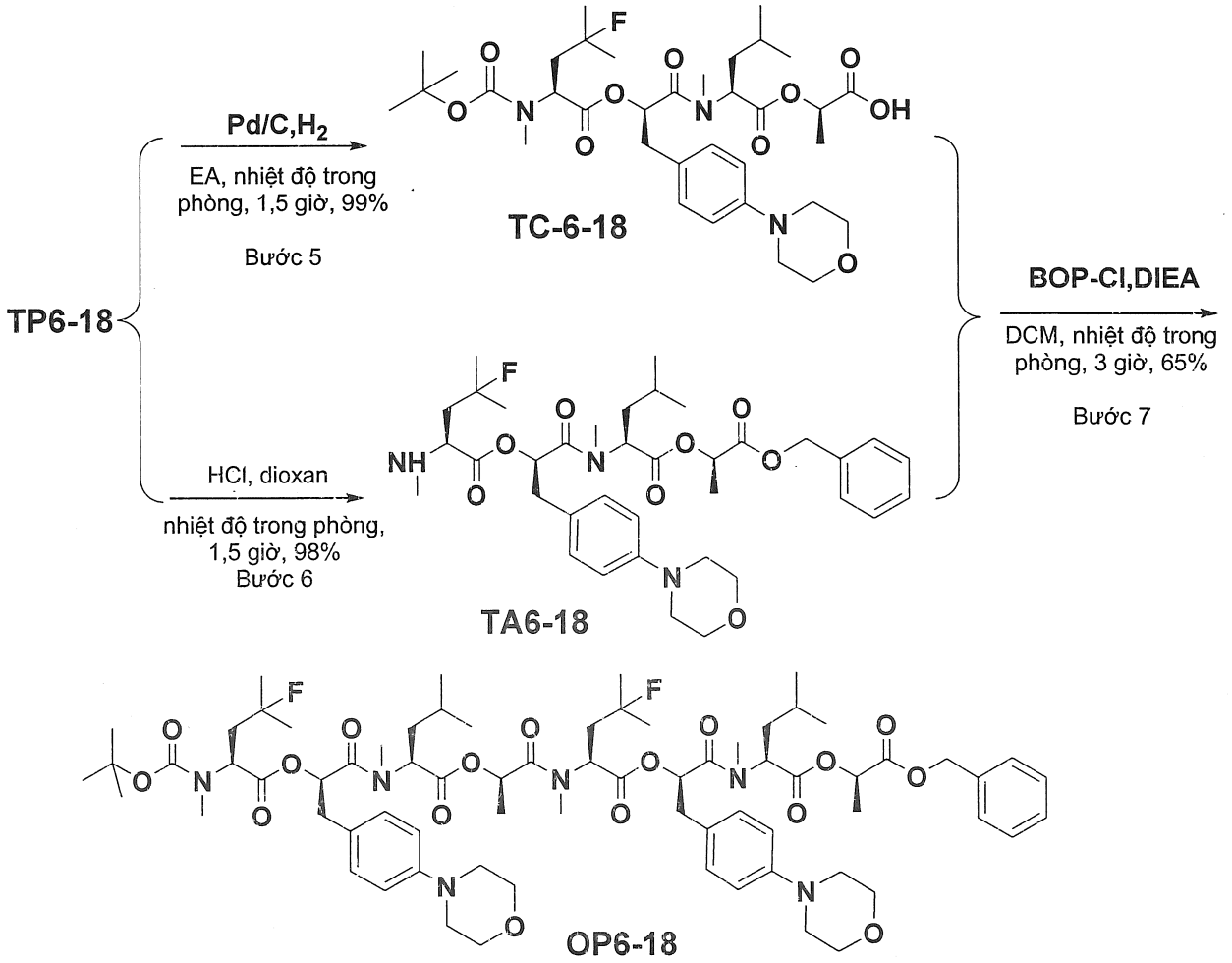
Hợp chất 6-18 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất 4-18 theo các Sơ đồ 34 đến 36 được thể hiện dưới đây.

Sơ đồ

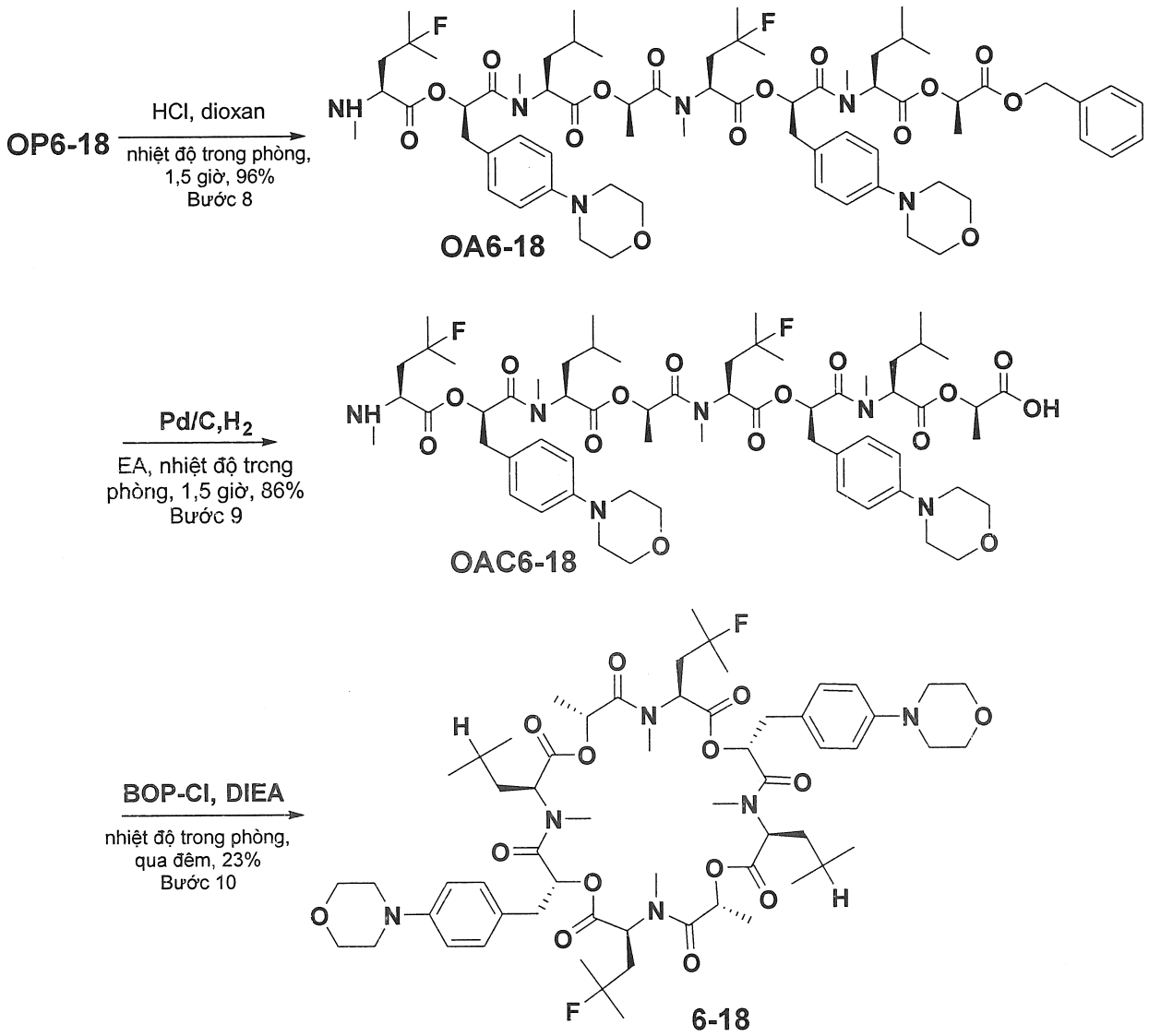
34


HO
O
O
N
O
M4
F
O
O
N
O
OH
O
HOBt. DCC. DMAP
DCM, nhiệt độ trong phòng, qua đêm, 74%
Bước 1
D8
Pd/C,H2
EA, nhiệt độ trong phòng, 1,5 giờ, 98%
Bước 2
DC8
D9
HCl, dioxan
nhiệt độ trong phòng, 1,5 giờ, 97%
Bước 3
NH
DA9
DCM, nhiệt độ trong phòng, qua đêm, 59%
Bước 4
TP6-18

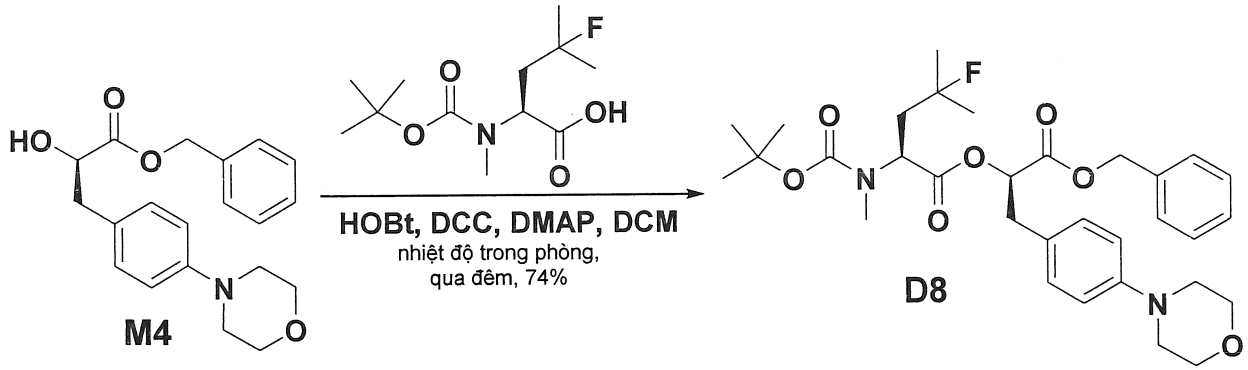
Sơ đồ 35


TP6-18
Pd/C,H2
EA, nhiệt độ trong phòng, 1,5 giờ, 99%
Bước 5
TC-6-18
HCl, dioxan
nhiệt độ trong phòng, 1,5 giờ, 98%
Bước 6
TA6-18
BOP-Cl,DIEA
DCM, nhiệt độ trong phòng, 3 giờ, 65%
Bước 7
OP6-18

Sơ đồ 36



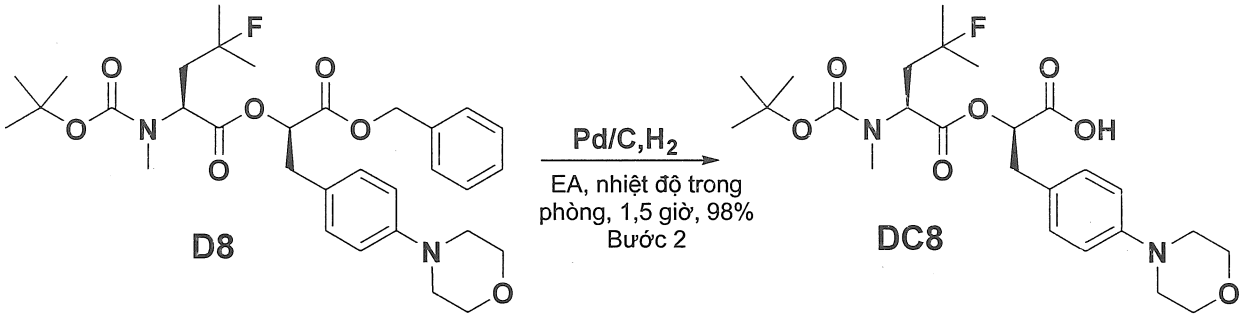
1. Tổng hợp D8



(2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat: diclometan (50ml), benzyl (2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoat (2,72g,

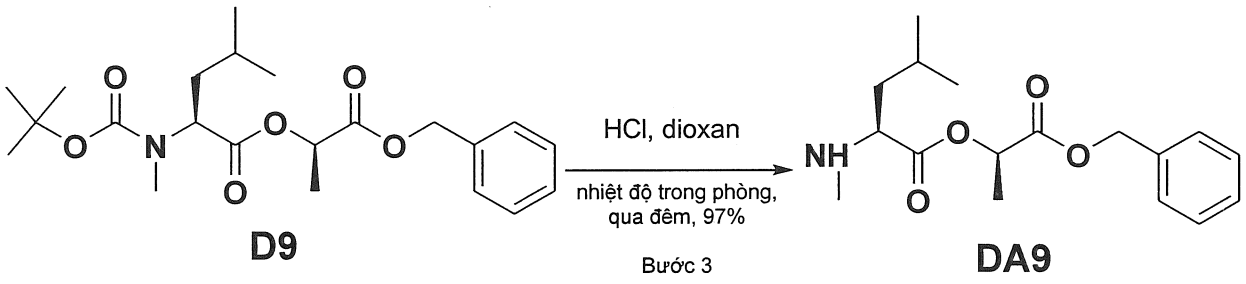
7,97mmol, 1,00 đương lượng), axit (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino-4-flo-4-metylpentanoic (2,1g, 7,98mmol, 1,00 đương lượng), HOBT (1,2g, 8,89mmol, 1,10 đương lượng), DCC (1,8g, 8,74mmol, 1,10 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (1,1g, 9,00mmol, 1,10 đương lượng) được đưa vào Into bình đáy tròn dung tích 250ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ, 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 3,5g (75%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat dưới dạng dầu không màu.

2. Tổng hợp DC8



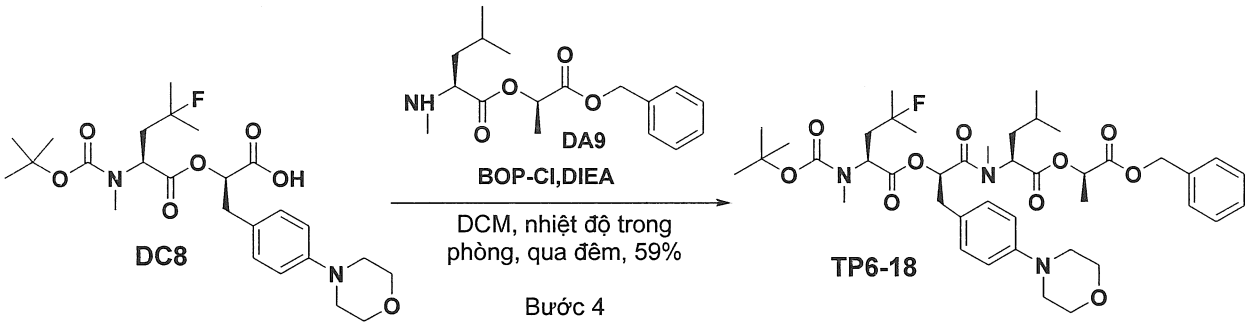
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoic: etyl axetat (10ml), Pd/C (130mg), (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (650mg, 1,11mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 540mg (98%) axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

3. Tổng hợp DA9



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat: dioxan/HCl (10ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (460mg, 1,13mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 10ml $NaHCO_3$ (dung dịch nước). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 340mg (98%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (DA9) dưới dạng dầu không màu.

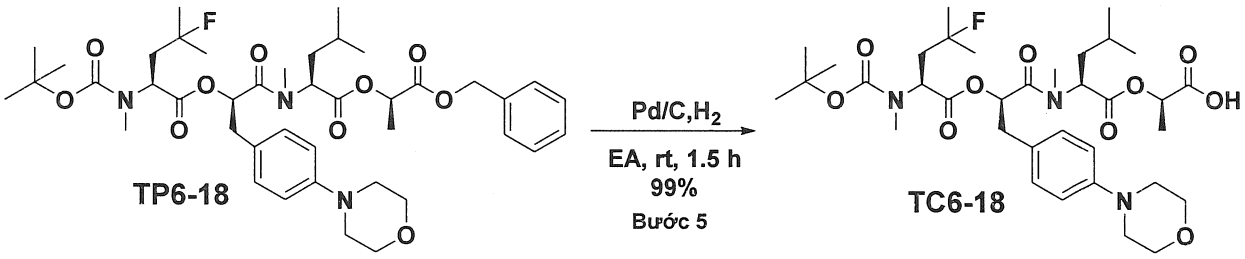
4. Tổng hợp TP6-18



TP6-18: diclometan (10ml), (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]propanoic axit (540mg, 1,09mmol, 1,00 đương lượng), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (DC8, 340mg, 1,11mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (554mg, 2,18mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DIEA (280mg, 2,17mmol, 2,00 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế(EA: PE=

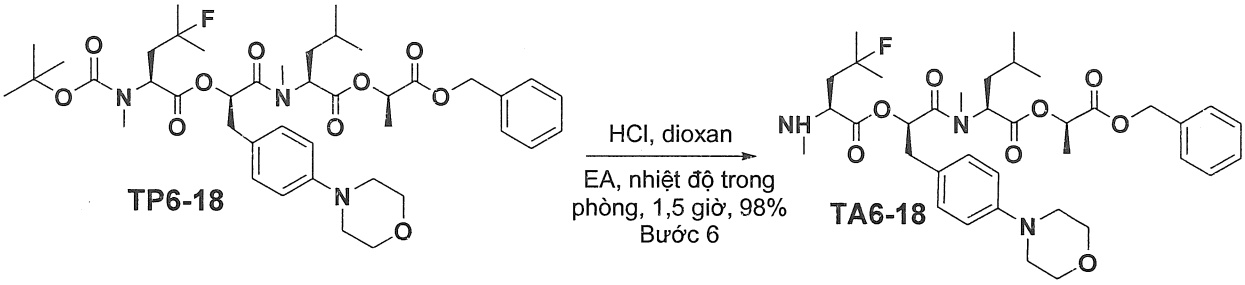
1:2). Quá trình này sẽ tạo ra 510mg (60%) hợp chất **TP6-18** dưới dạng dầu không màu.

5. Tổng hợp TC6-18



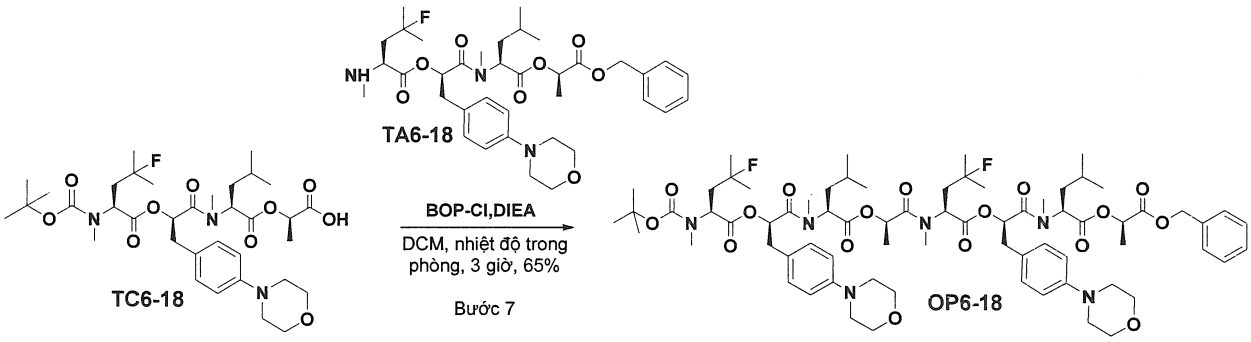
TC6-18: vào bình đáy tròn dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng hydro, được đưa vào etyl axetat (10ml), Pd/C (52mg), TP6-18 (260mg, 0,33mmol, 1,00 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 230mg (100%) **TC6-18** dưới dạng chất rắn màu trắng.

6. Tổng hợp TA6-18



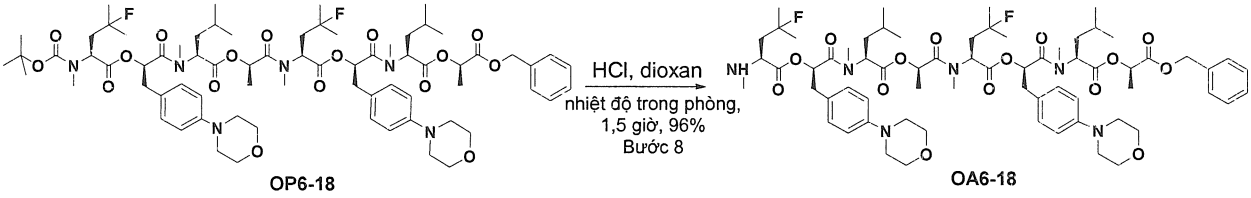
TA6-18: dioxan/HCl (10ml), TP6-18 (250mg, 0,32mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 10ml $NaHCO_3$ (dung dịch nước). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 215mg (99%) hợp chất **TA6-18** dưới dạng dầu không màu.

7. Tổng hợp OP6-18



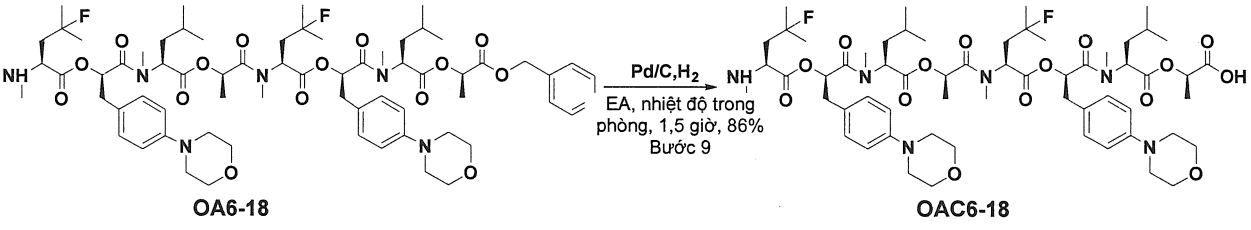
OP6-18: diclometan (10ml), TC6-18 (218mg, 0,31mmol, 1,00 đương lượng), TA6-18 (215mg, 0,31mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (159mg, 0,62mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DIEA (80mg, 0,62mmol, 2,00 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng (TLC) điều chế(EA:PE= 1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 280mg (66%) hợp chất **OP6-18** dưới dạng chất rắn màu trắng.

8. Tổng hợp OA6-18



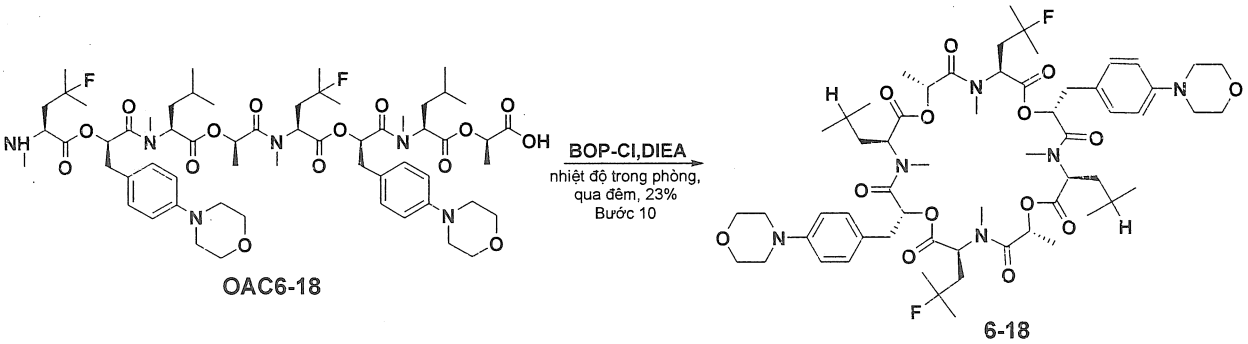
OA6-18: dioxan/HCl (10ml), OP6-18 (280mg, 0,21mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 10ml $NaHCO_3$ (dung dịch nước). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5ml nước muối. The DCM phase được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 250mg (96%) hợp chất **OA6-18** dưới dạng dầu không màu.

9. Tổng hợp OAC6-18



OAC6-18: etyl axetat hydro (10ml), Pd/C (50mg), hợp chất **OA6-18** (250mg, 0,20mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 50ml. Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng hydro, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 200mg (86%) hợp chất **OAC6-18** dưới dạng chất rắn màu trắng.

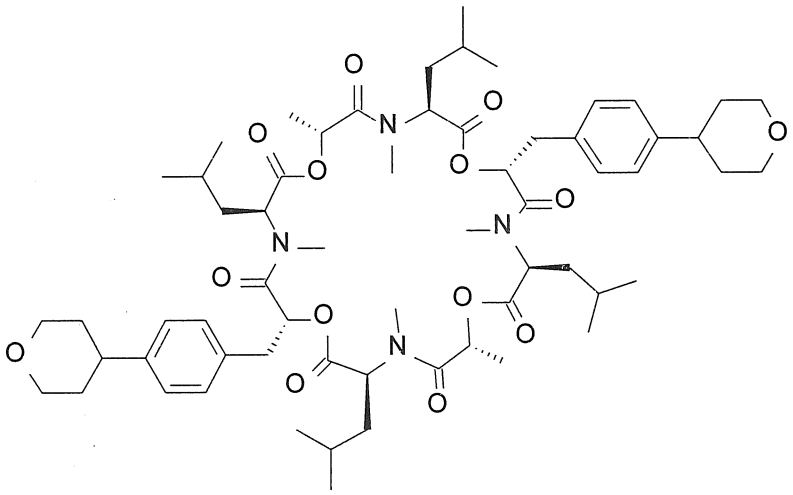
10. Tổng hợp 6-18



OAC6-18 6-18

6-18: diclometan (100ml), OAC6-18 (200mg, 0,17mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (86mg, 0,34mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm DIEA (44mg, 0,34mmol, 2,00 đương lượng) từng giọt kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Sản phẩm thôđược tinh chế bằng phép Prep-HPLC theo các điều kiện sau Cột: SunFire Prep C18 5um 19*150mm; pha di động: nước (pha này chứa 0,1% axit formic và CH_3CN; Gradien:15% đến 25% trong 4 phút, 25% đến 60% trong 6 phút; Tốc độ chảy:15ml/min; Detectơ UV bước sóng: 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 45,6mg (23%) hợp chất **6-18** dưới dạng chất rắn màu trắng. (ES, m/z): 1154,6 (theo tính toán, M), 1156,0 (theo thực nghiệm, M+H). ^{1}H NMR: (300MHz,CD_3OD): δ 7,21-7,16 (m, 4H), 6,95-6,91 (m, 4H), 5,83-5,10 (m, 7H), 4,97-4,90 (m, 1H), 3,91-9,79 (m, 8H), 3,18-2,81 (m, 24H), 2,41-2,02 (m, 4H), 1,83-1,31 (m, 21H), 1,2-0,75 (m, 15H), [α]= -62° (T=27,2°C, c 0,528g/100ml trong MeOH).

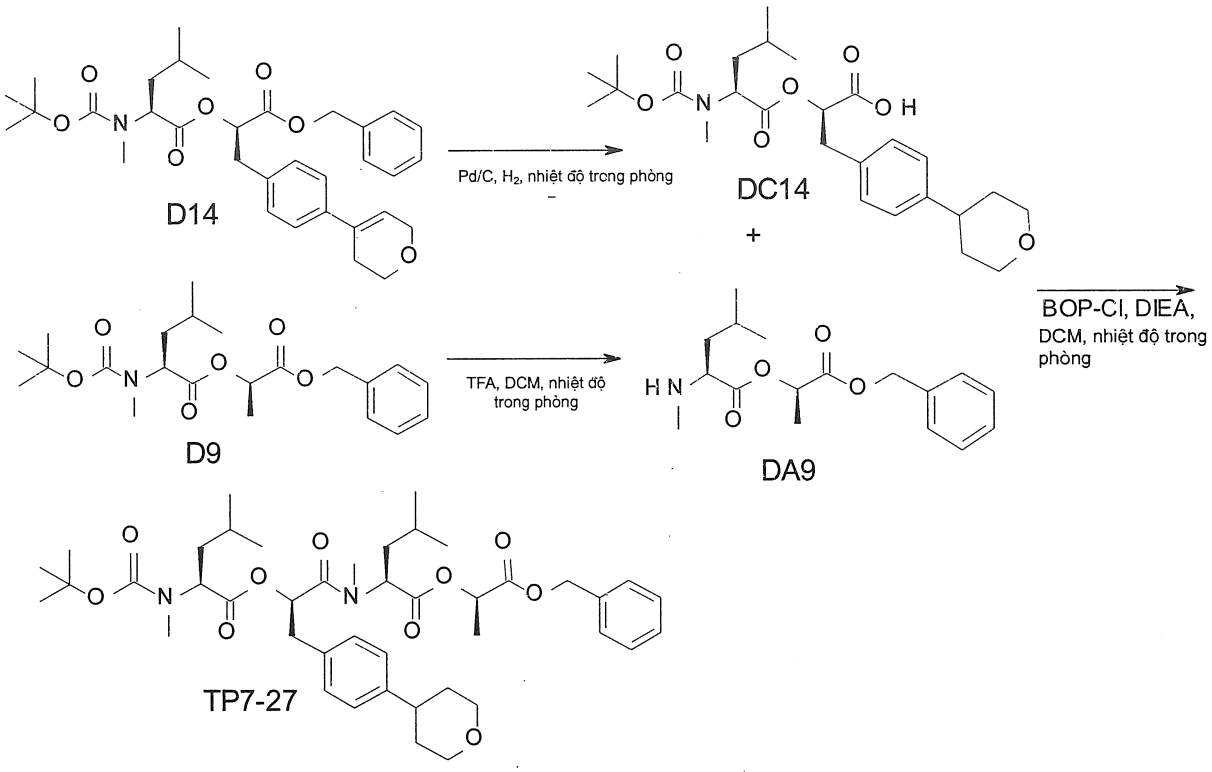
Ví dụ điều chế 85: Điều chế Hợp chất 7-27:



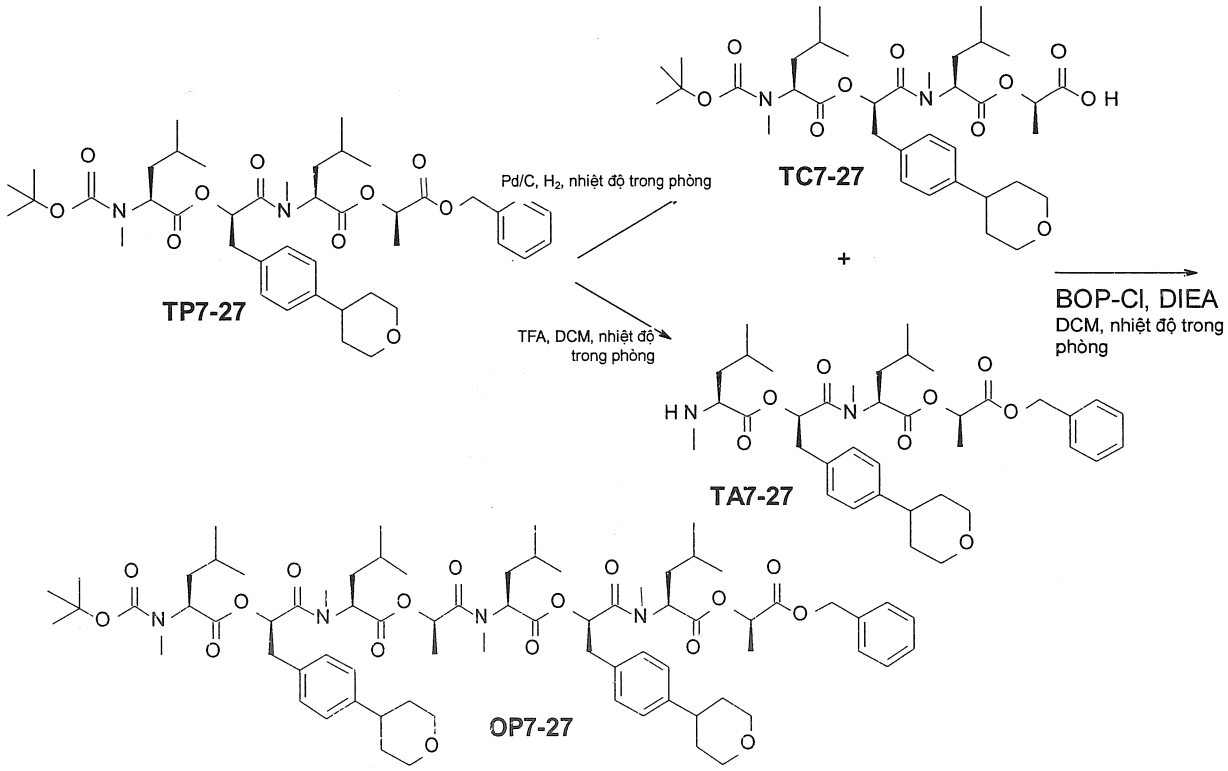
7-27

Hợp chất 7-27 được điều chế theo các Sơ đồ 37-39 dưới đây:

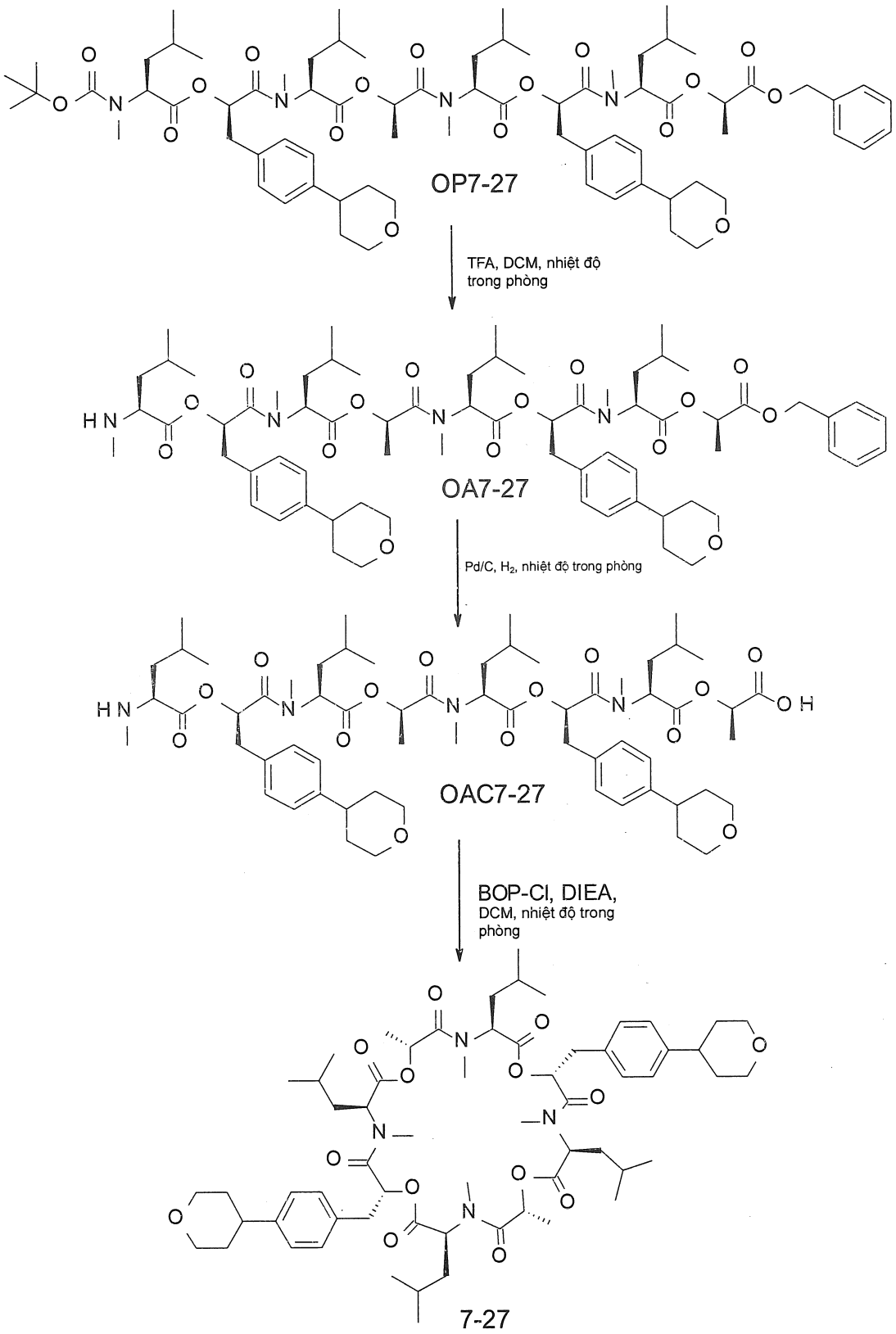
Sơ đồ 37



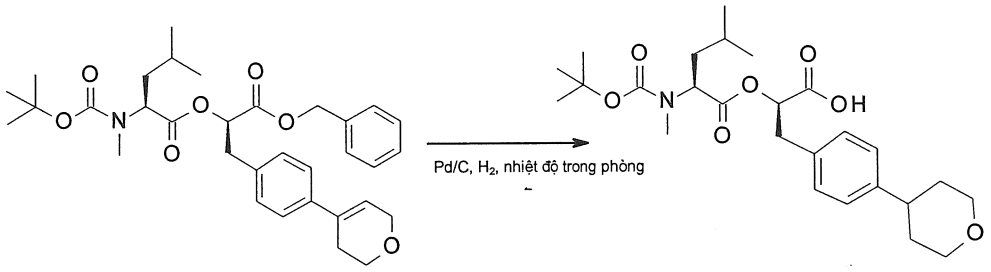
Sơ đồ 38


TP7-27
Pd/C, H_2, nhiệt độ trong phòng
TFA, DCM, nhiệt độ trong phòng
TC7-27
TA7-27
OP7-27
BOP-Cl, DIEA
DCM, nhiệt độ trong phòng

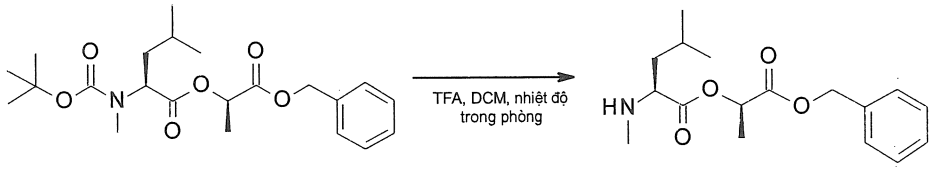
Sơ đồ 39



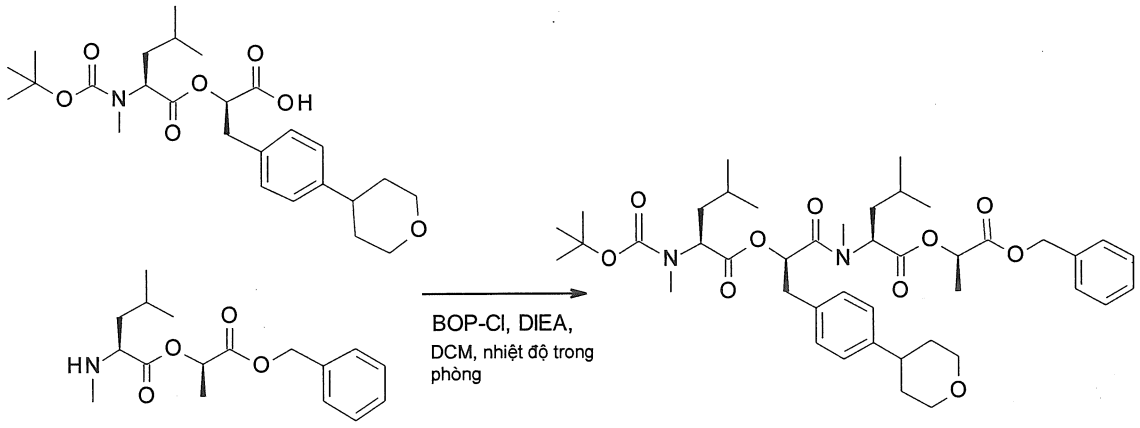
Mô tả chi tiết



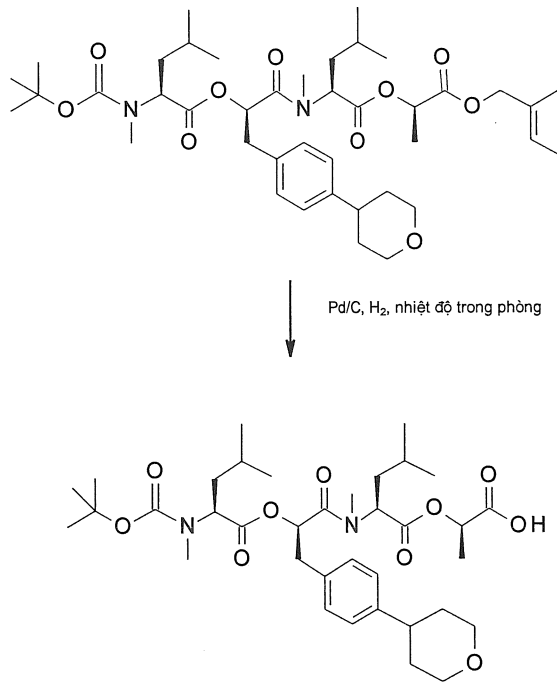
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic: metanol (50ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (7g, 12,37mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (2g, 0,60 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 5g (85%) axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic dưới dạng dầu màu vàng sáng, MS (ES, m/z): 478 (M+H).



(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat: diclometan (25ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (5,0g, 12,27mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (6ml, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 3,6g (95%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng, MS (ES, m/z): 308 (M+H).

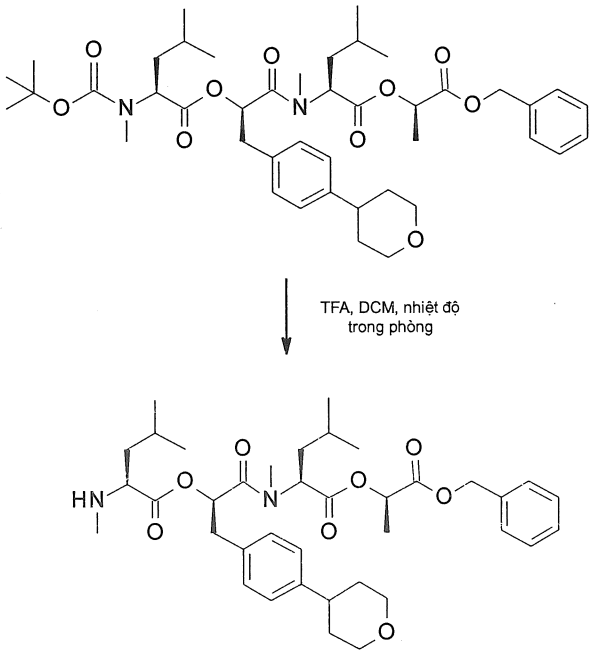


TP7-27: axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic (6g, 12,56mmol, 1,00 đương lượng), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (5g, 16,27mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (6,4g, 25,14mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (3,2g, 24,76mmol, 1,97 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 4,5g (47%) TP7-27 dưới dạng dầu màu vàng, MS (ES, m/z): 767 (M+H).

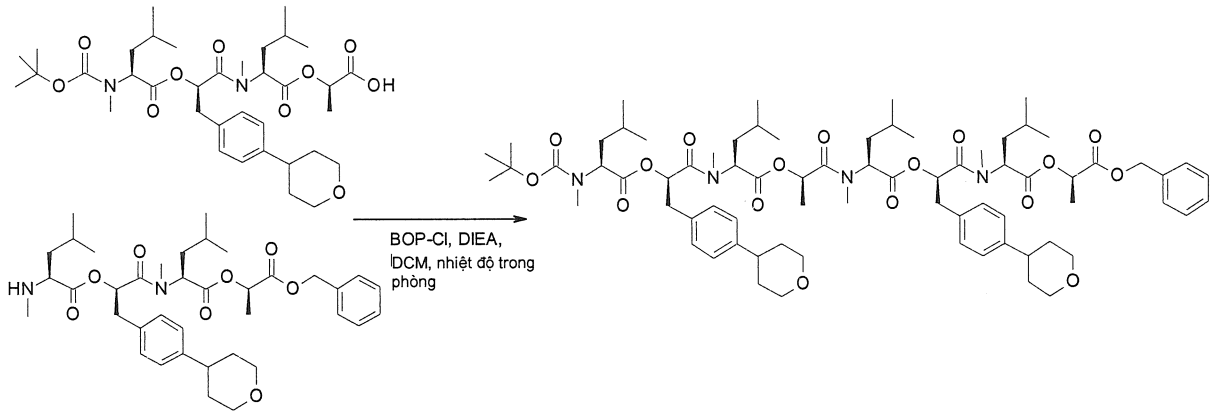


TC7-27: Hợp chất **TP7-27** (4,6g, 6,00mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (2g, 0,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt

độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,0g (99%) hợp chất **TC7-27** dưới dạng chất rắn, MS (ES, m/z): 677 (M+H).

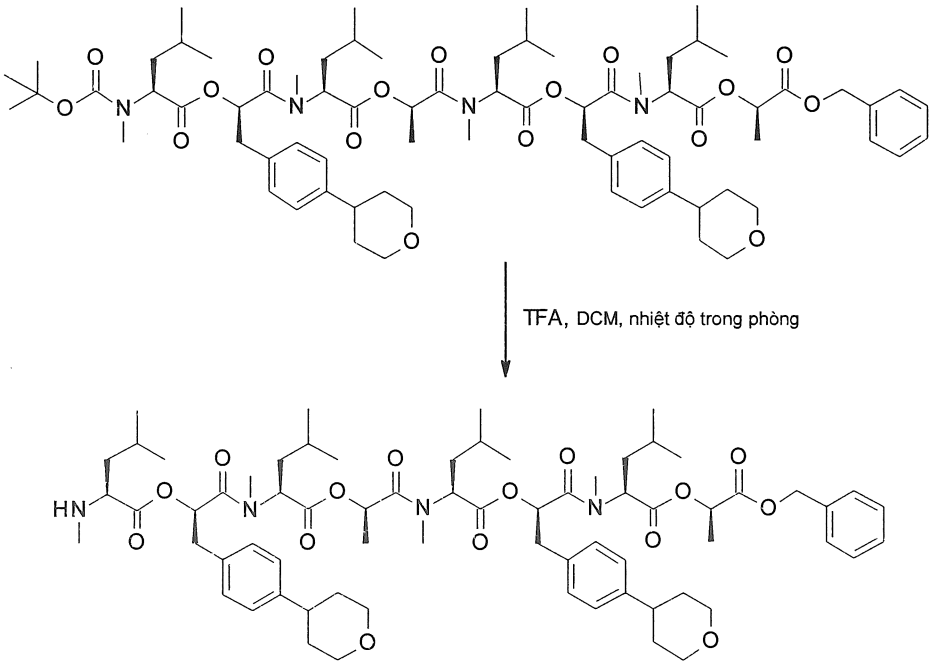


TA7-27: TP7-27 (4,8g, 6,26mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (5ml, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 4,0g (96%) **TA7-27** dưới dạng dầu màu vàng sáng, MS (ES, m/z): 677 (M+H).

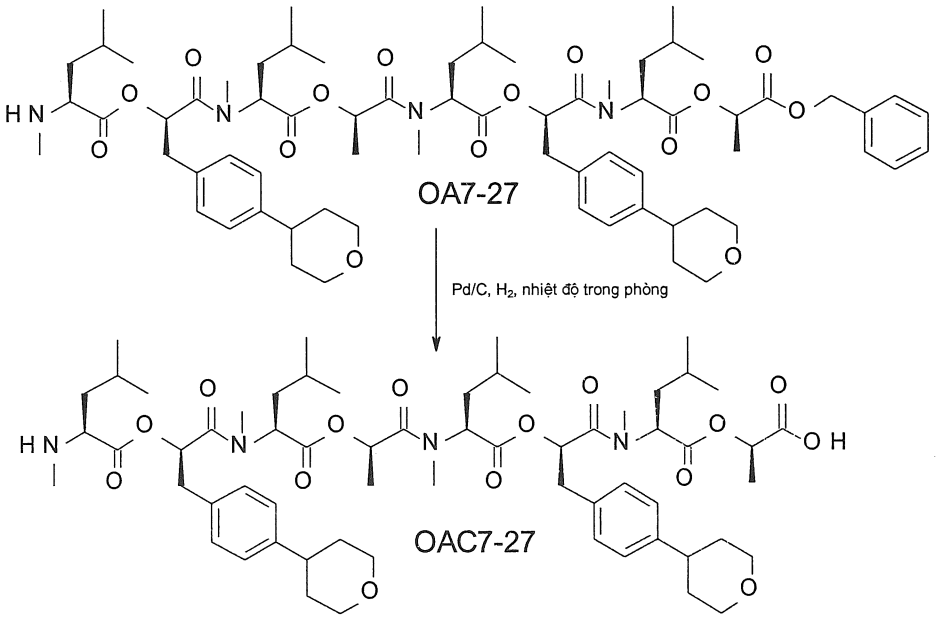


OP7-27: TA7-27 (4,2g, 6,30mmol, 1,00 đương lượng), TC7-27 (4,0g, 5,91mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (3,1g, 12,18mmol, 1,93 đương lượng), DIEA (1,7g, 13,15mmol, 2,09 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích

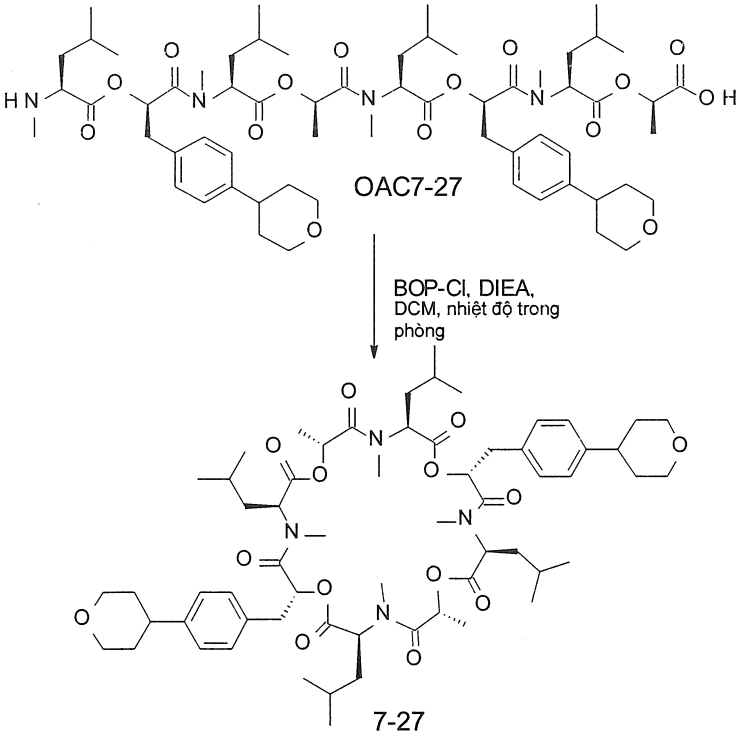
100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 3,5g (42%) OP7-27dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (ES, m/z): 1326 (M+H).



OA7-27: OP7-27 (3,5g, 2,64mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (5ml, 20,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 9 bằng dung dịch natri bicacbonat (2mol/l). Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x30ml DCM. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 3,1g (96%) OA7-27 dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (ES, m/z): 1226 (M+H).



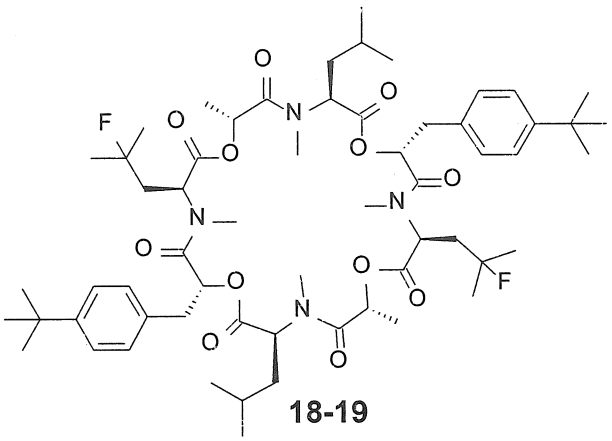
OAC7-27: OC7-27 (3,1g, 2,53mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (1,5g, 0,50 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml được làm sạch và duy trì bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,7g (94%) OAC7-27 dưới dạng chất rắn màu trắng, MS (ES, m/z): 1136 (M+H).



7-27: OAC7-27 (2,7g, 2,38mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (2g, 7,86mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (1g, 7,74mmol, 3,25 đương lượng) được đưa vào bình đáy

tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép Prep-HPLC theo các điều kiện sau: SunFire Prep C18 5um 19*150mm; pha di động, nước (pha này chứa 0,05% Axit trifloaxetic) và CH_3CN; Gradien:87% đến 90% trong 8 phút; Tốc độ chảy: 20ml/min; Detectơ UV bước sóng: 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 350,1mg (13%) 7-27 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, *m/z*): 1116,7 (theo tính toán, M), 1118,0 (theo thực nghiệm, M+H); ^{1}HNMR (300MHz, CD_3OD): δ 7,26 – 7,24 (m, 8H), 5,81 – 5,73 (m, 2H), 5,55 - 5,43 (m, 5H), 4,88 (m, 1H), 4,06 - 4,03 (m, 4H), 3,56-3,53 (m, 4H), 3,35 - 3,08 (m, 4H), 2,95 - 2,93 (m,7H), 2,87 -2,80 (m, 7H), 1,81 - 1,37 (m, 22H), 1,07 - 0,81 (m, 28H).

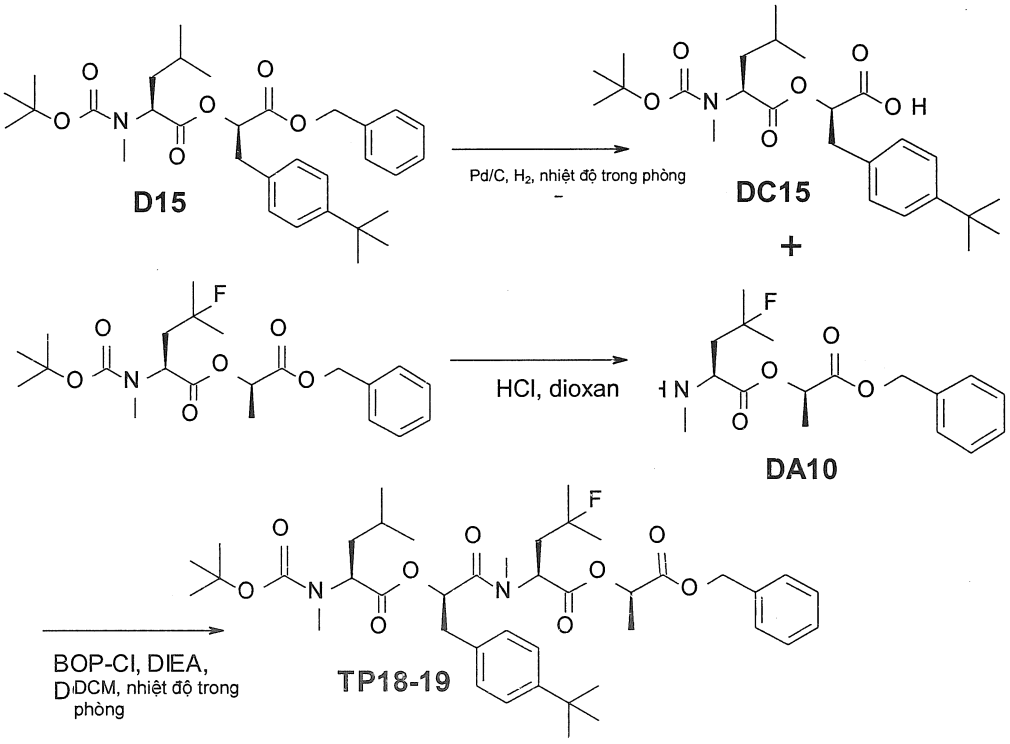
Ví dụ điều chế 86: Điều chế Hợp chất 18-19



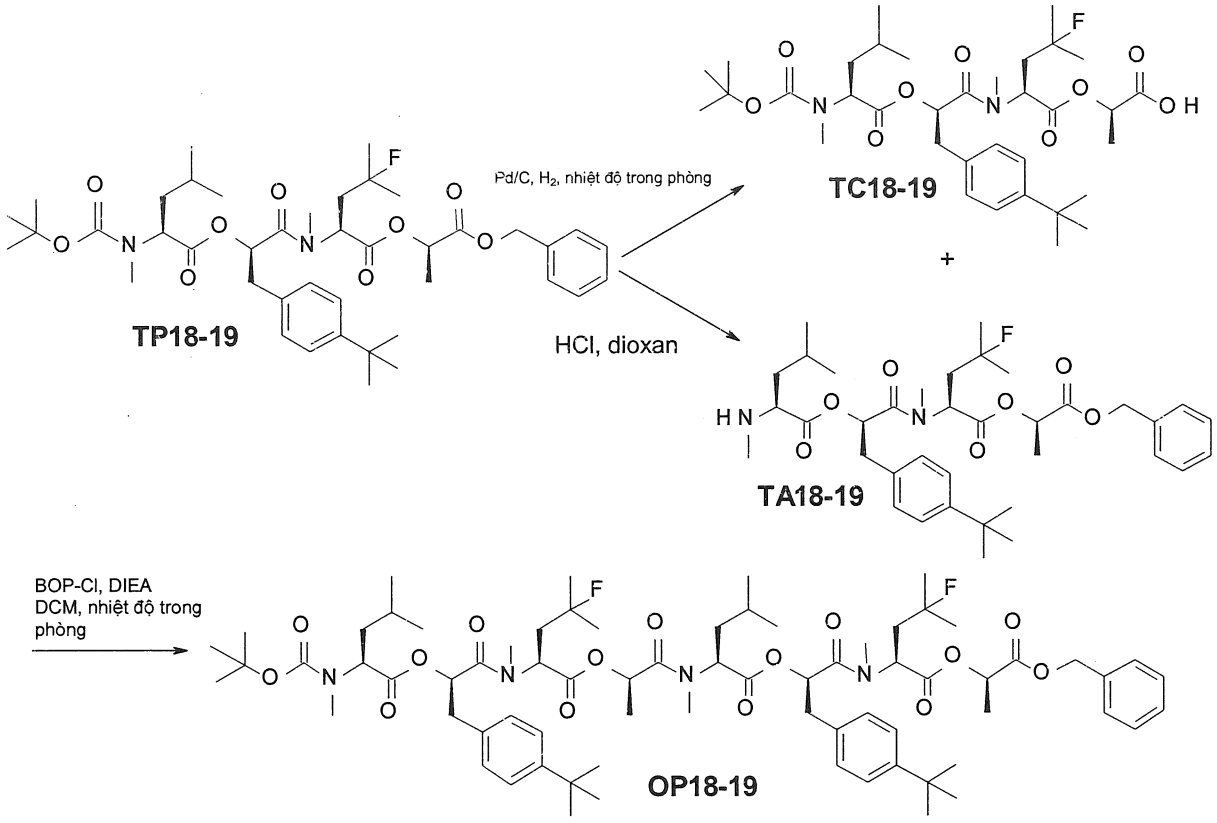
18-19

Hợp chất 18-19 được điều chế theo các Sơ đồ 40-42.

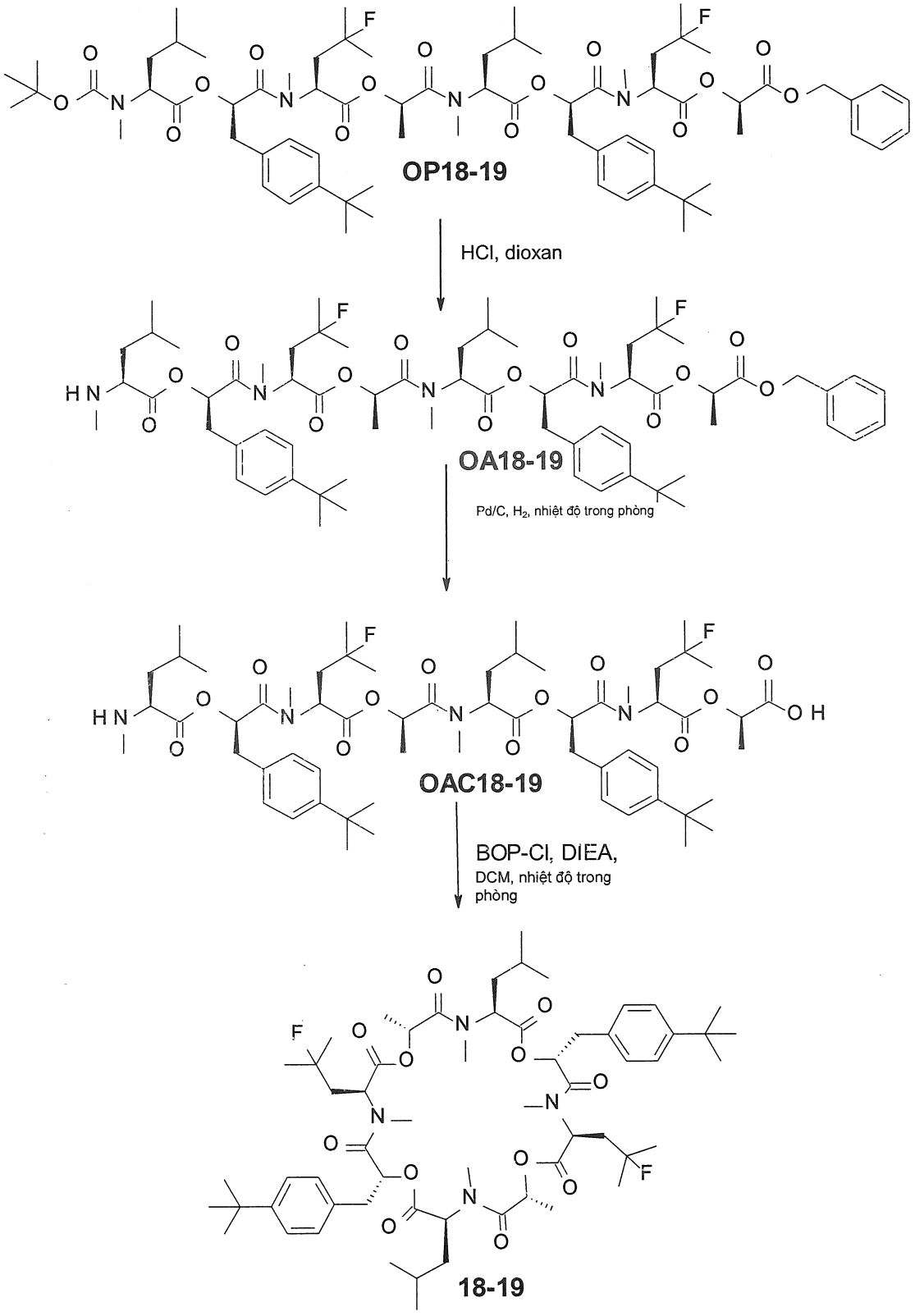
Sơ đồ 40


D15
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
DC15
+
HCl, dioxan
DA10
BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong phòng
TP18-19

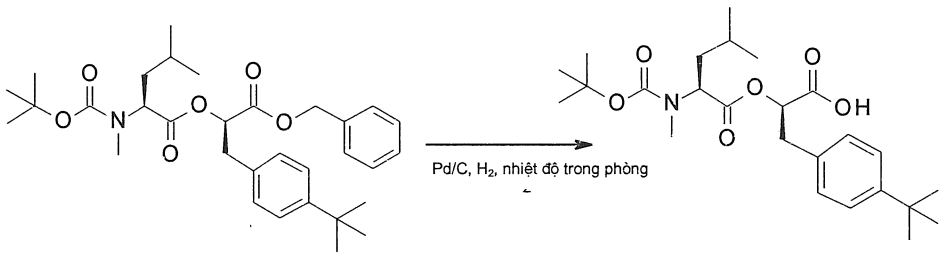
Sơ đồ 41


TP18-19
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
TC18-19
+
HCl, dioxan
TA18-19
BOP-Cl, DIEA
DCM, nhiệt độ trong phòng
OP18-19

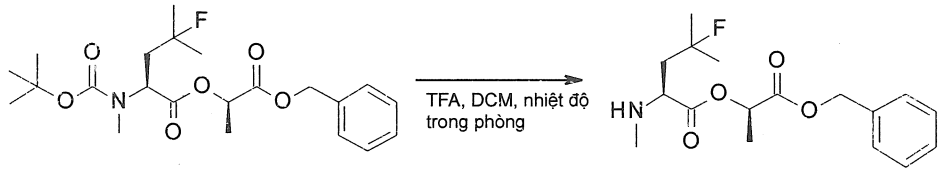
Sơ đồ 42



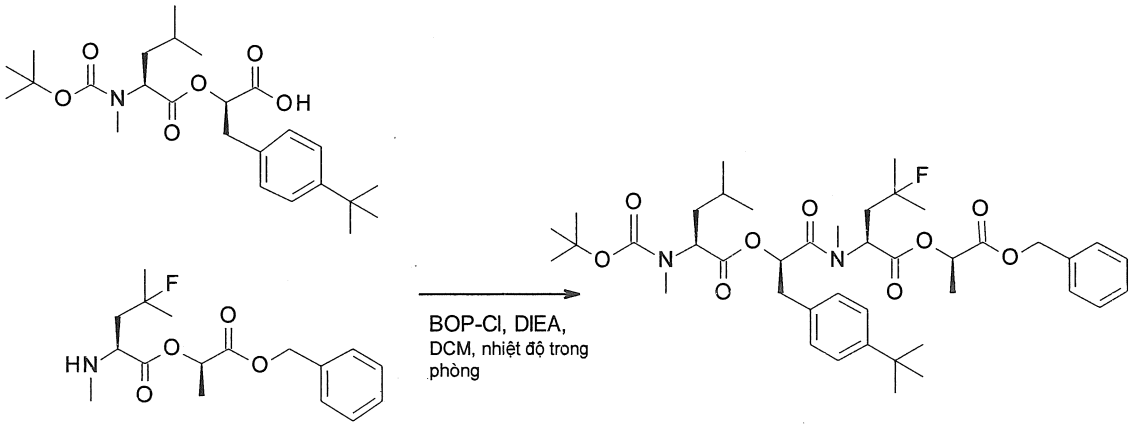
Mô tả chi tiết



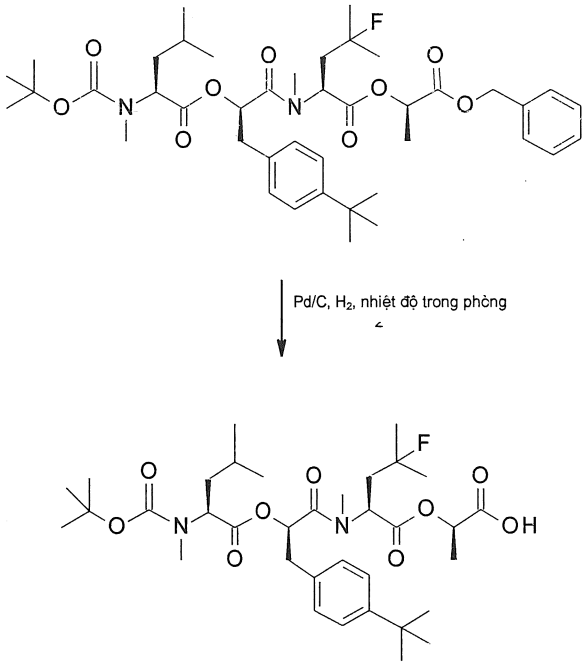
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic: (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (1g, 1,85mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (200mg), metanol (30ml) được đưa vào Into bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 830mg (100%) (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic axit dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 450 (M+H).



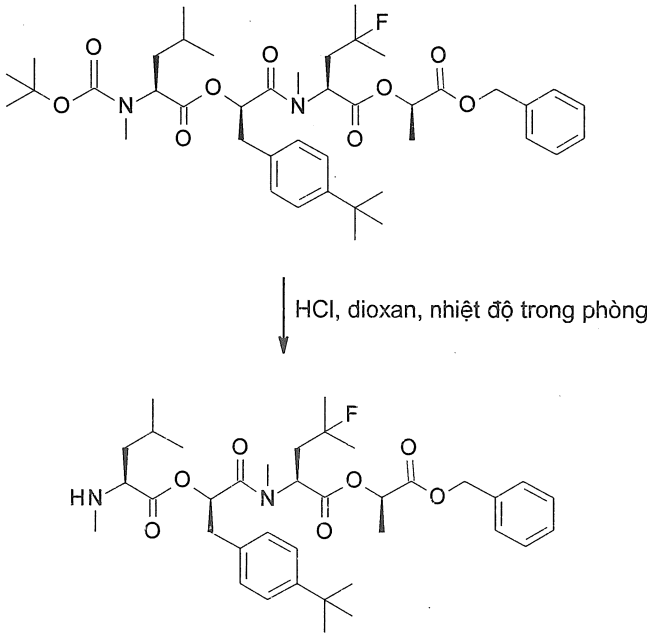
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic: (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (1g, 1,85mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (200mg), metanol (30ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 830mg (100%) axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 450 (M+H).



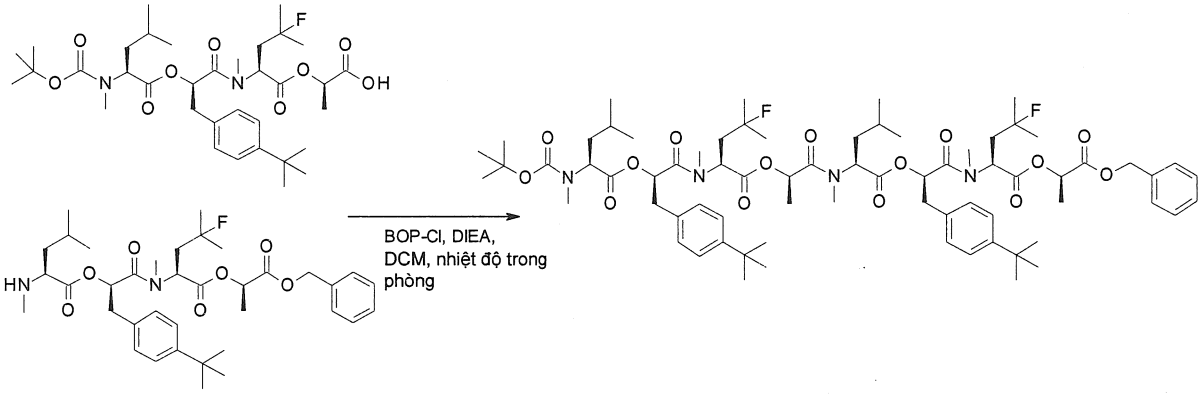
TP18-19: axit (*2R*)2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic (1g, 2,22mmol, 1,00 đương lượng), (*2R*)1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-flo-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (760mg, 2,34mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần từng giọt BOP-Cl (1,2g, 4,71mmol, 2,00 đương lượng) và DIEA (603mg, 4,67mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không.Phần cặn mixture was được nạp vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 900mg (53%) **TP18-19** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 757 (M+H).



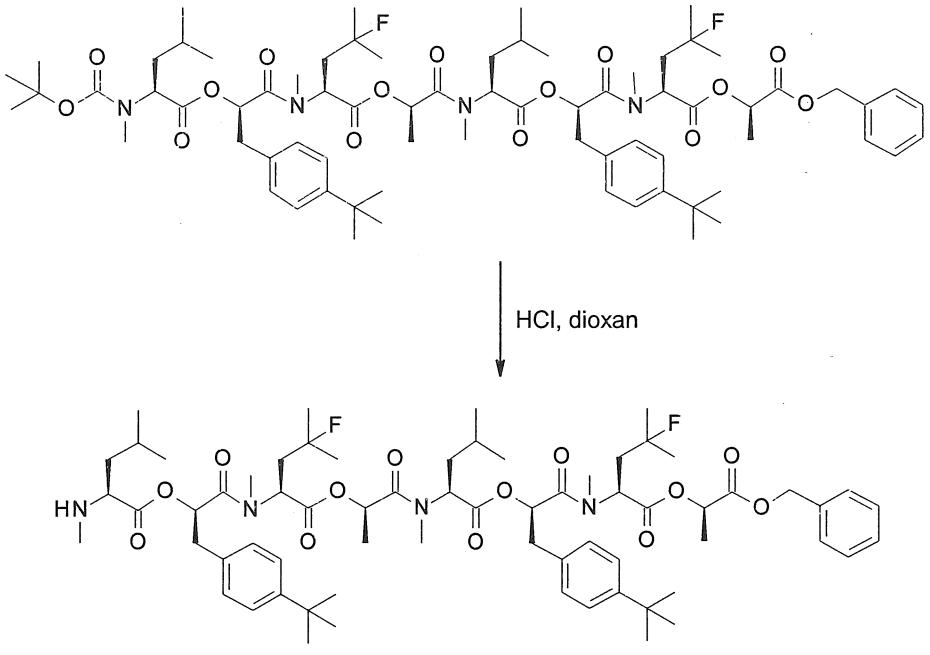
TC18-19: TP18-19 (450mg, 0,59mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (200mg), và metanol (40ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 420mg (sản phẩm thô) hợp chất **TC18-19** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 667 (M+H).



TA18-19: TP18-19 (450mg, 0,59mmol, 1,00 đương lượng), dioxan (16ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml, HCl (g) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x15ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được rửa bằng 3x20ml nước muối. Pha hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 400mg (sản phẩm thô) **TA18-19** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 657 (M+H).

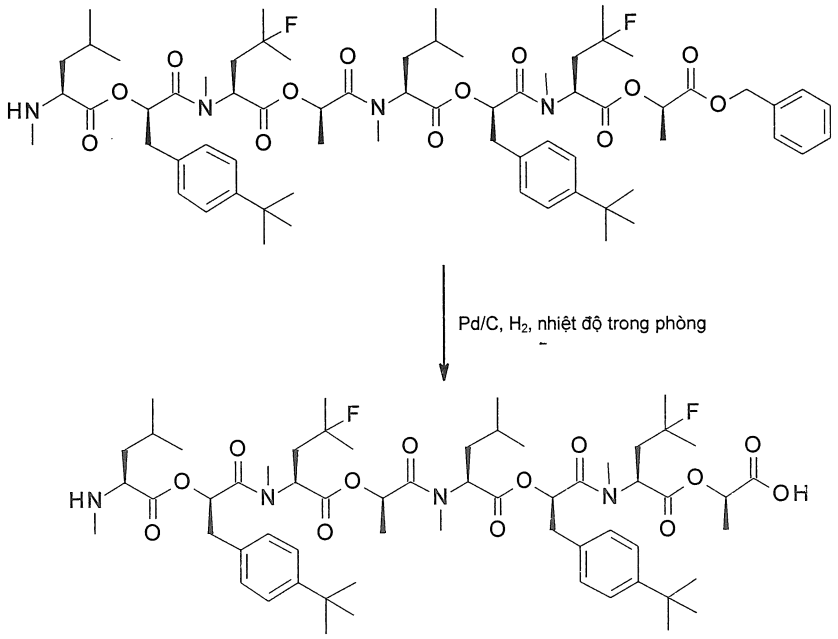


OP18-19: TC18-19 (406mg, 0,61mmol, 1,00 đương lượng), TA18-19 (400mg, 0,61mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (25ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần từng giọt BOP-Cl (311mg, 2,00 đương lượng) và DIEA (157,4mg, 1,22mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 460mg (58%) hợp chất **OP18-19** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 1306 (M+H).

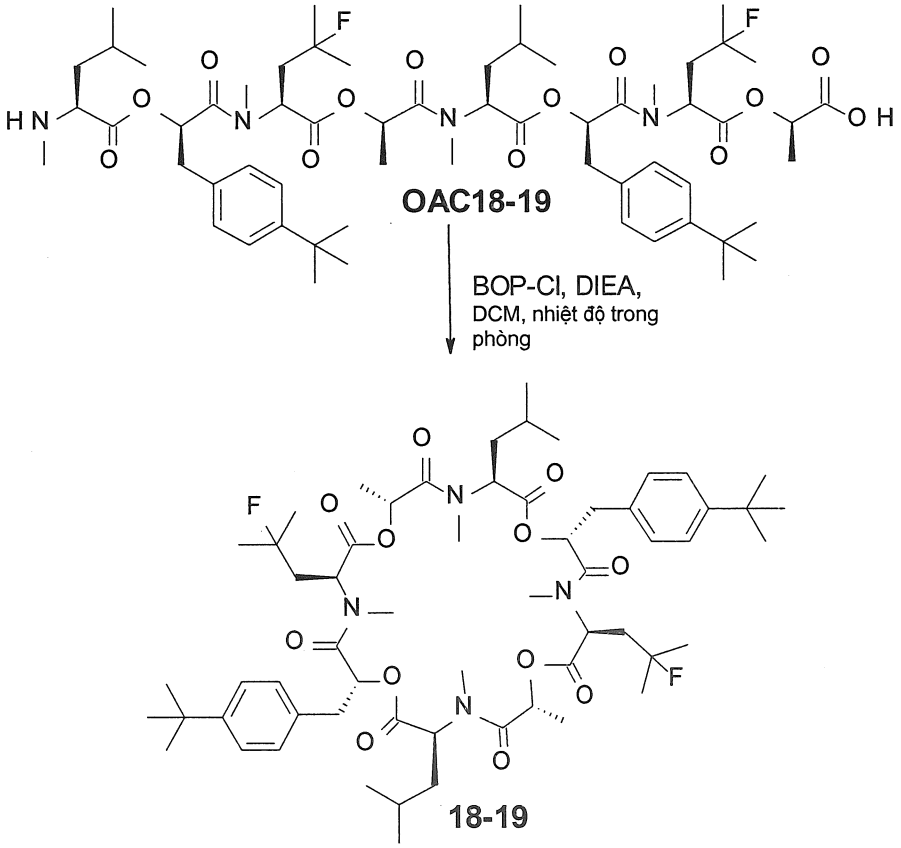


OA18-19: OP18-19 (460mg, 0,35mmol, 1,00 đương lượng), dioxan (15ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. HCl (g) được đưa vàovào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và

lớp hữu cơ được kết hợp lại và được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 350mg (82%) **OA18-19** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 1206 (M+H).

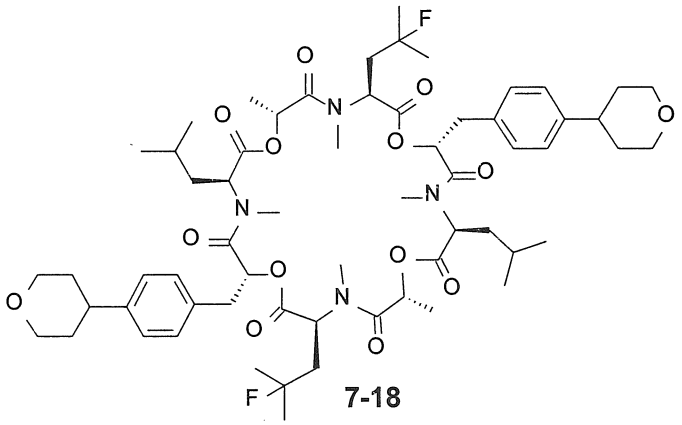


OAC18-19: OC18-19 (350mg, 0,29mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (300mg), và metanol (30ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên đây. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 300mg (93%) hợp chất OAC18-19 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1116 (M+H).



18-19: OAC18-19 (300mg, 0,27mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (300ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (137,2mg, 0,54mmol, 2,00 đương lượng) và từng giọt DIEA (69,4mg, 0,54mmol, 3,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thôđược tinh chế bằng phép Prep-HPLC theo các điều kiện sau: Cột, SunFire Prep C18 5um 19*150mm; pha di động, nước và CH_3CN; Gradien: 90% đến 95% trong 20 phút; Detectơ, 220nm. Quá trình này sẽ tạo ra 37,4mg (13%) hợp chất **18-19** dưới dạng chất rắn màu trắng.MS (ES, *m/z*): 1096,7 (theo tính toán, M), 1098,0 (theo thực nghiệm, M+H); ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,50-7,30 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 4H), 5,90-5,10 (m, 7H), 4,87-4,70 (m, 1H), 3,34-2,80 (m, 16H), 2,50-1,92 (m, 4H), 1,71-1,20 (m, 40H), 1,10-0,80 (m, 14H); [α]=-45,82°(T=27,2°C, C=0,625 g/100ml trong MeOH).

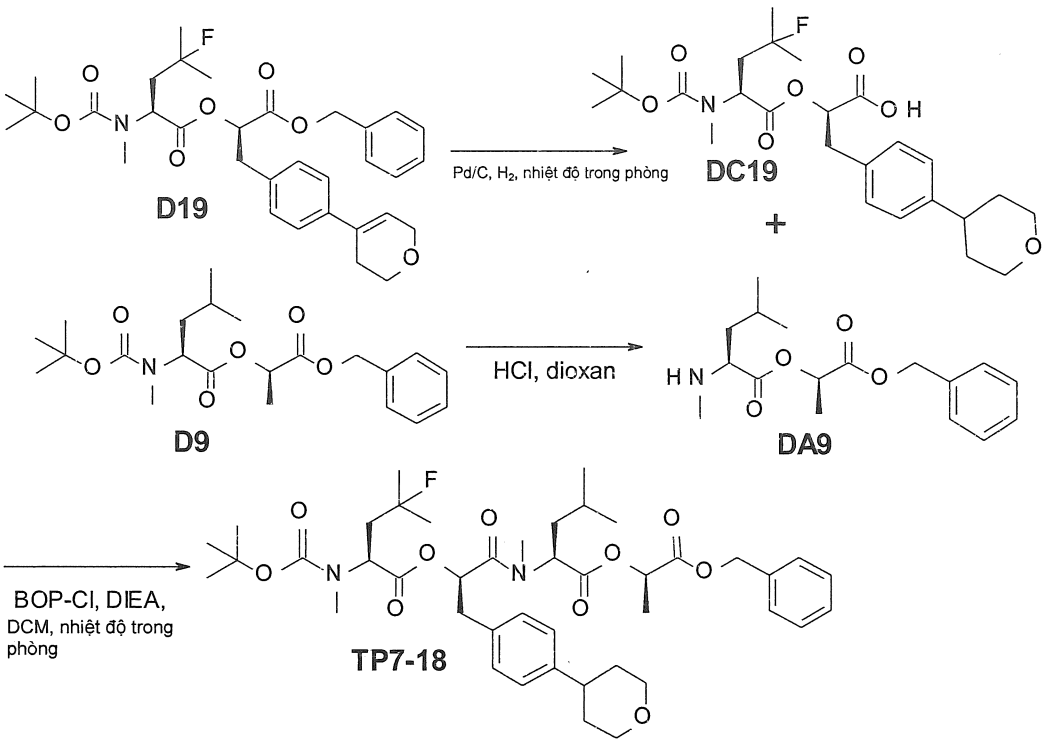
Ví dụ điều chế 87: Điều chế Hợp chất 7-18



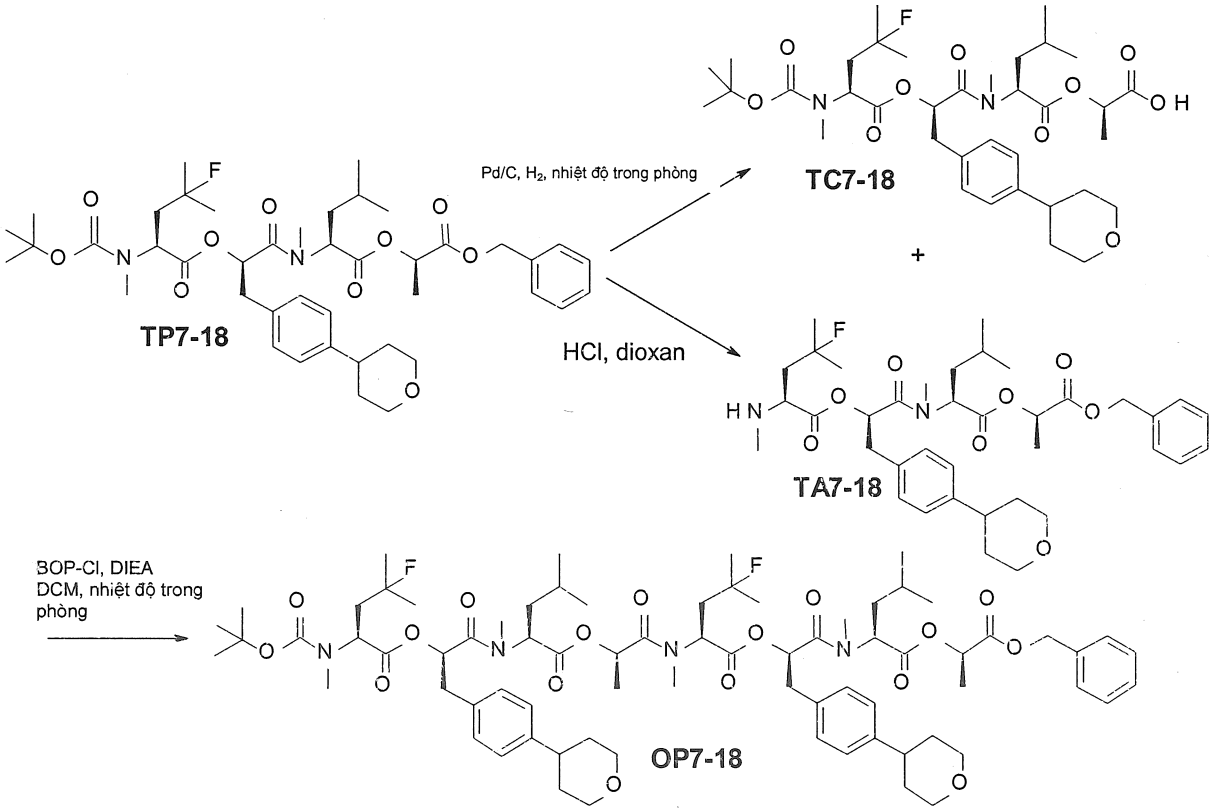
7-18

Hợp chất 7-18 được điều chế theo các Sơ đồ 43-45 dưới đây:

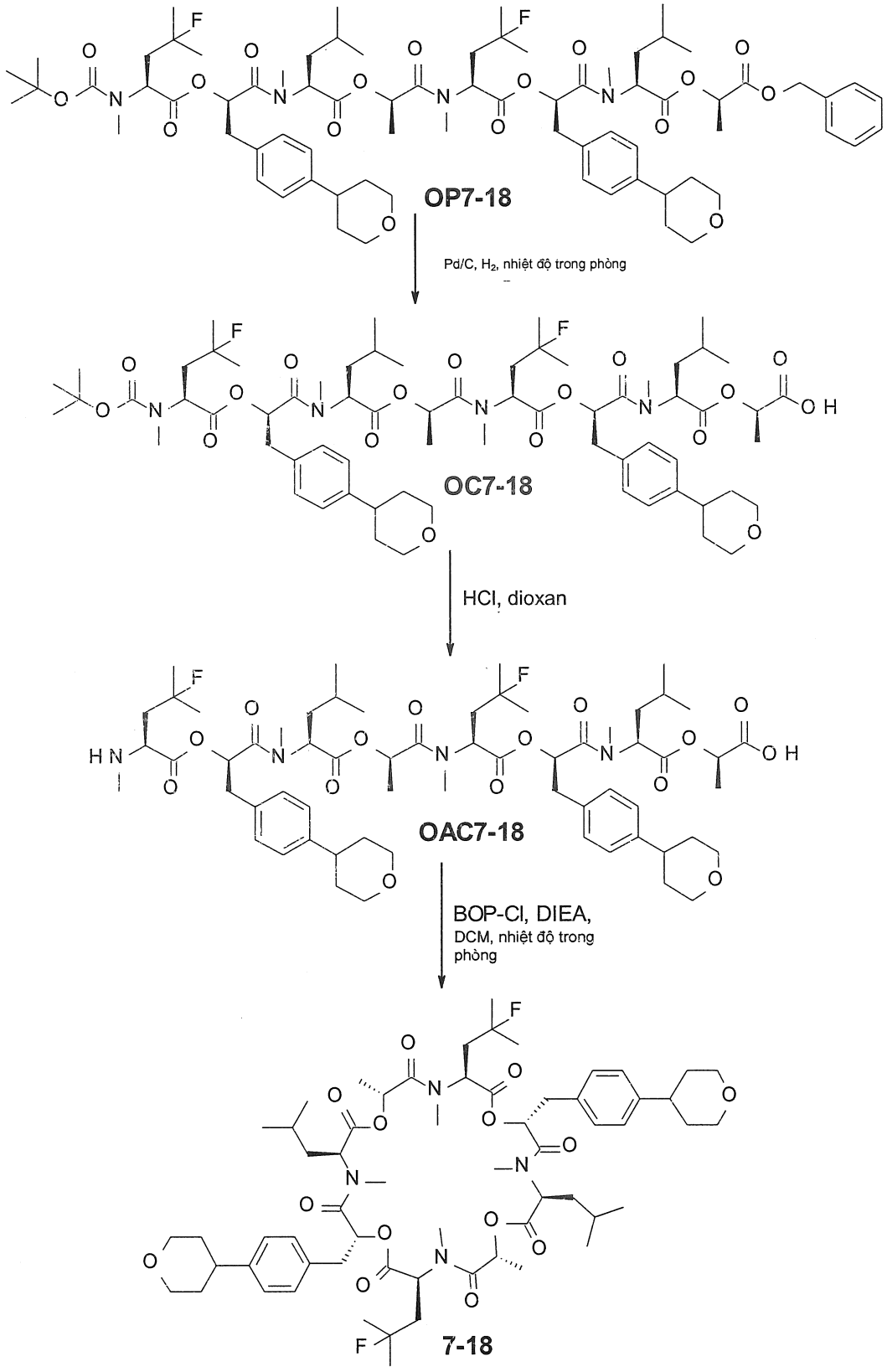
Sơ đồ 43



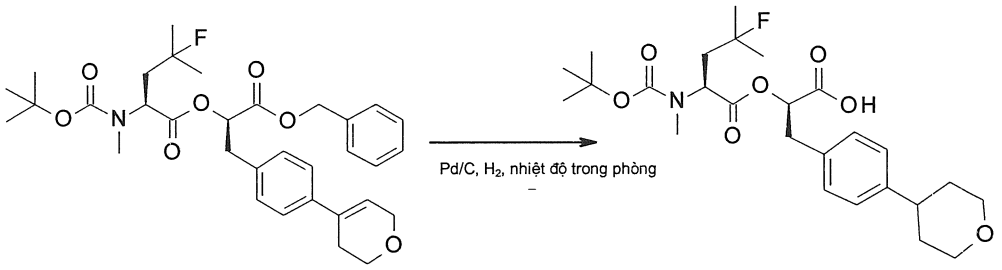
Sơ đồ 44


TP7-18
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
HCl, dioxan
TC7-18
+
TA7-18
BOP-Cl, DIEA
DCM, nhiệt độ trong phòng
OP7-18

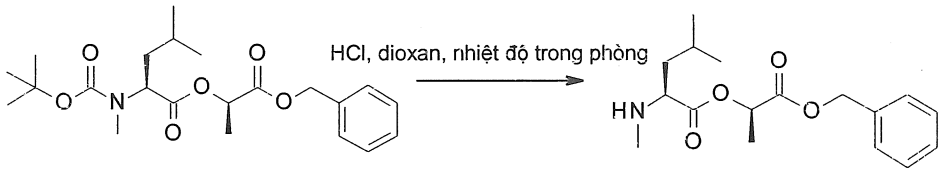
Sơ đồ 45



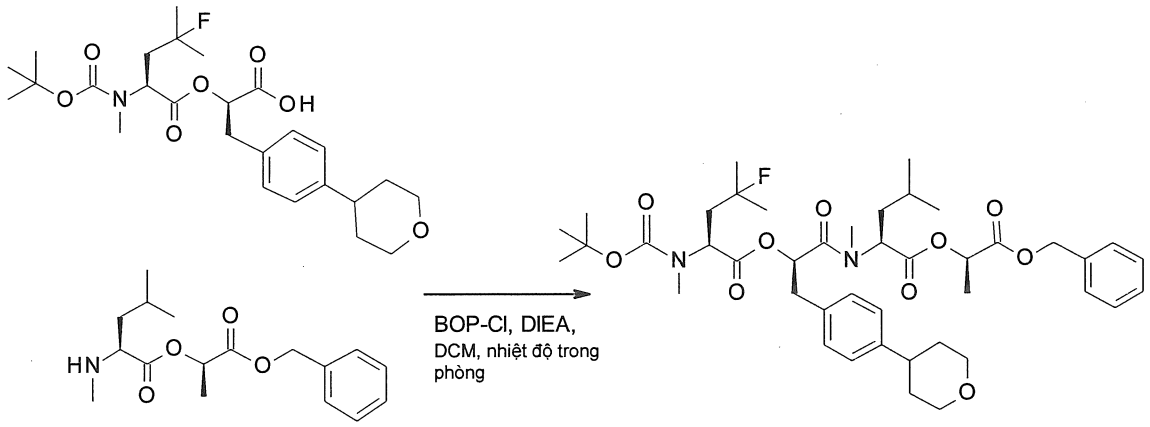
Mô tả chi tiết



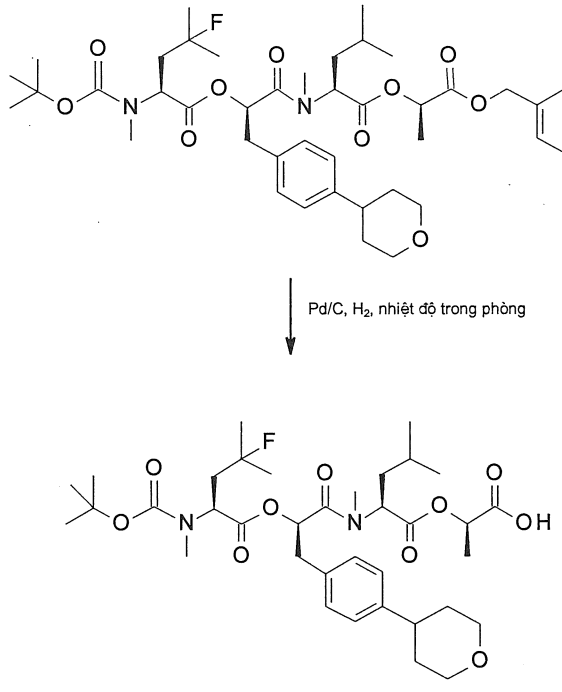
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic: paladi trên cacbon (1,8g), etyl axetat (150ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)phenyl]-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (8,8g, 15,08mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2h ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 7g (sản phẩm thô) axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 496 (M+H).



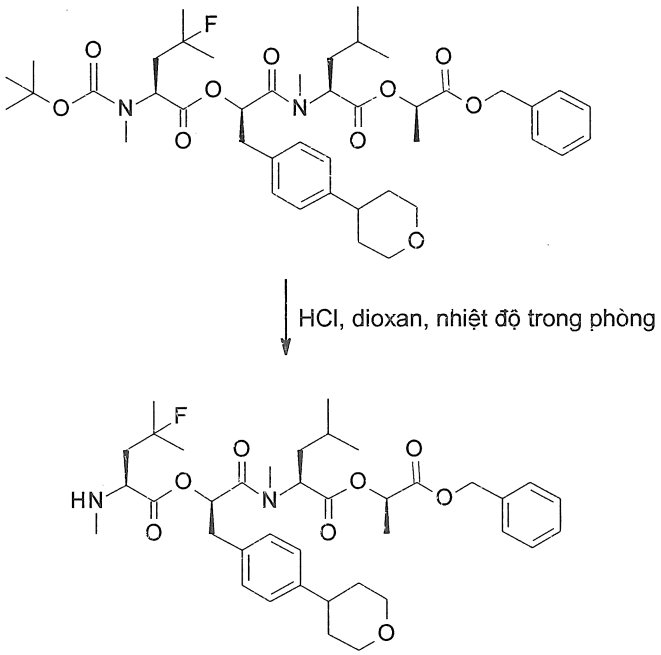
(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat: dioxan/HCl (10ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-metylpentanoat (460mg, 1,13mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm 10ml $NaHCO_3$ (dung dịch nước). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x20ml diclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 3x5ml nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 340mg (98%) (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 308 (M+H).



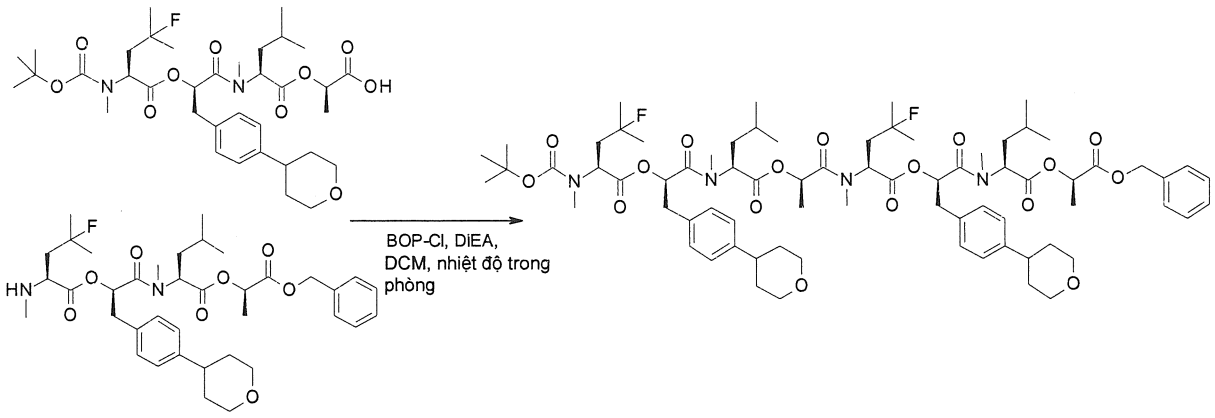
TP7-18: diclometan (80ml), axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic (3,8g, 7,67mmol, 1,00 đương lượng), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4-metyl-2-(metylamino)pentanoat (2,8g, 9,11mmol, 1,20 đương lượng) được đưa vào Into bình đáy tròn dung tích 8ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (3,9g, 15,32mmol, 2,00 đương lượng) ở 0°C. DIEA (3g, 23,22mmol, 3,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng trong 200ml DCM và được rửa bằng nước muối 50mlx3. Lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:3). Quá trình này sẽ tạo ra 4,5g (75%) hợp chất **TP7-18** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 785 (M+H).



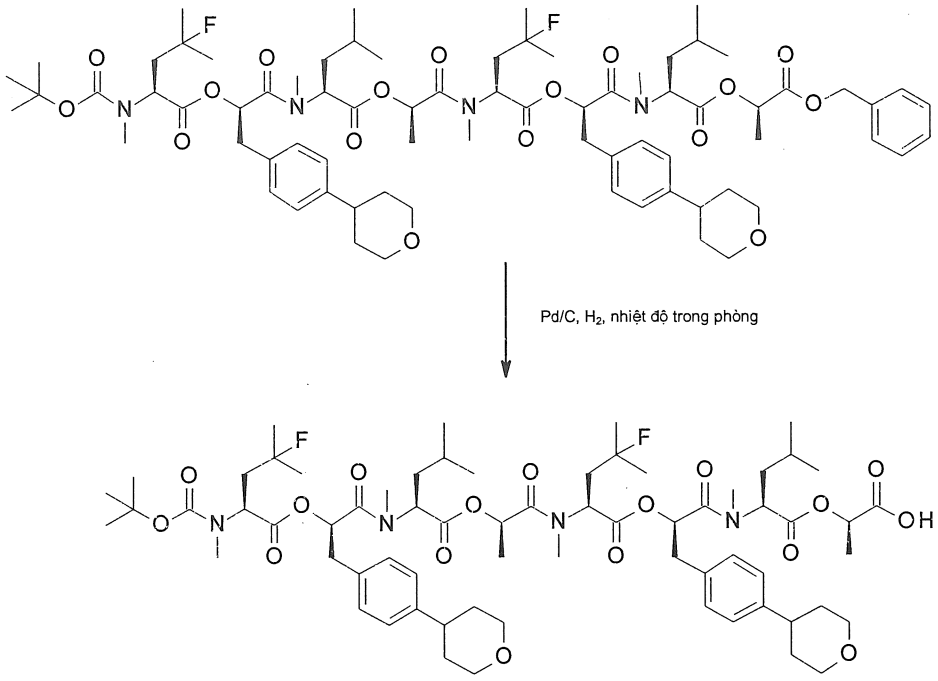
TC7-18: paladi trên cacbon (200mg) được đưa vào dung dịch chứa TP7-18 (1g, 1,27mmol, 1,00 đương lượng) trong etyl axetat (10ml). Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1,5h ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 880mg (sản phẩm thô) hợp chất TC7-18 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 695 (M+H).



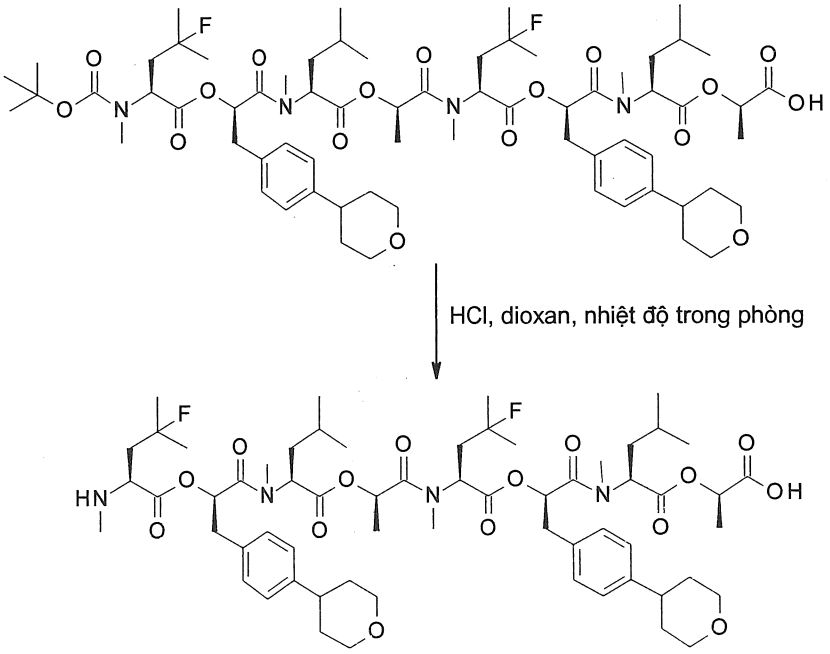
TA7-18: hydro clorua trong dioan (10ml), TP7-18 (500mg, 0,64mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 470mg (sản phẩm thô) hợp chất TA7-18 dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 685 (M+H).



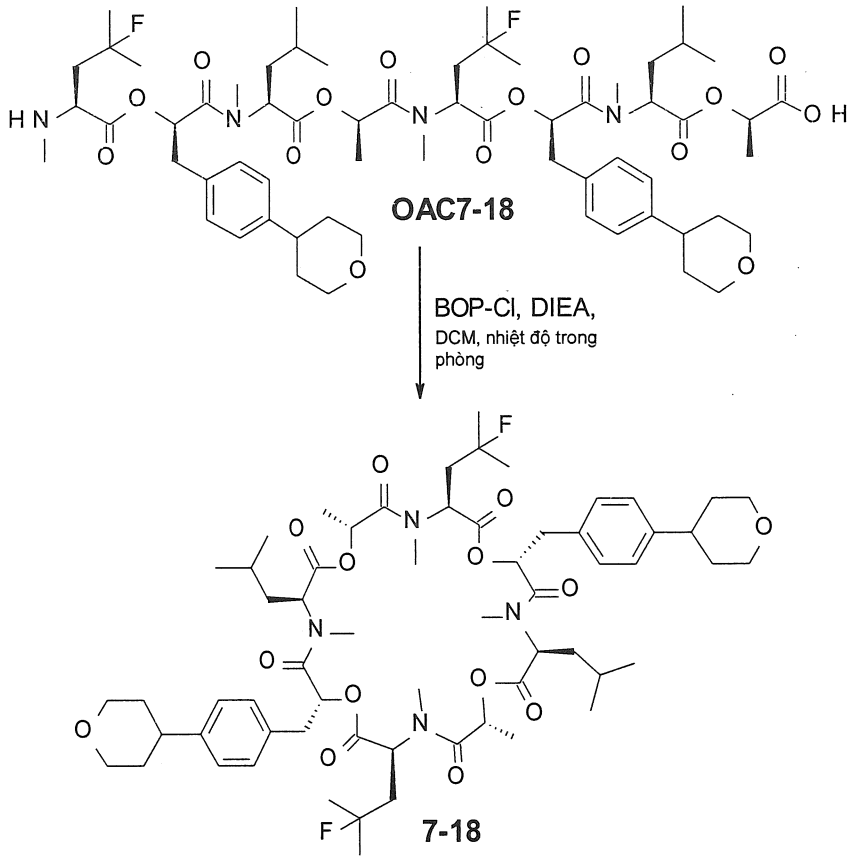
OP7-18: BOP-Cl (403mg, 1,58mmol, 2,00 đương lượng) được đưa từng phần vào dung dịch chứa TC7-18 (440mg, 0,63mmol, 1,00 đương lượng), TA7-18 (433mg, 0,63mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (8ml) ở 0°C. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DIEA (408mg, 3,16mmol, 4,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng trong 50ml DCM và được rửa bằng nước muối 10mlx3, Lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5-1:1). Quá trình này sẽ tạo ra 760mg (88%) hợp chất OP7-18 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1384(M+Na).



OC7-18: paladi trên cacbon (150mg) được đưa vào dung dịch chứa OP7-18 (760mg, 0,56mmol, 1,00 đương lượng) trong etyl axetat (10ml). Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 710mg (100%) hợp chất OC7-18 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1262 (Ms+H - Boc).

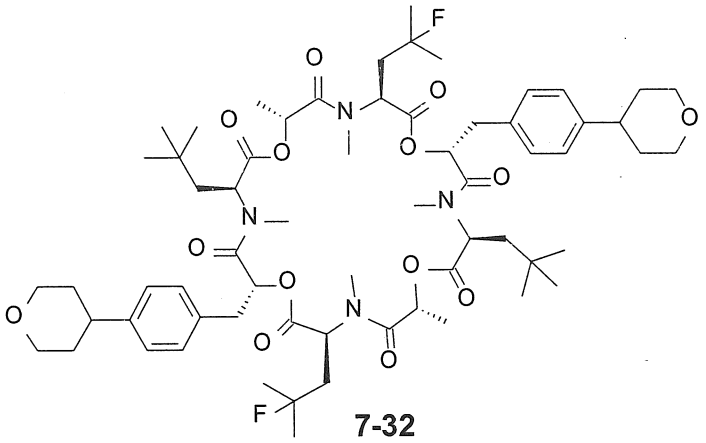


OAC7-18: hydro clorua/dioxan (10ml), OC7-18 (710mg, 0,56mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml,. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 678mg (sản phẩm thô) hợp chất **OAC7-18** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1172 (M+H).



7-18: BOP-Cl (217mg, 0,85mmol, 2,00 đương lượng) được thêm từng phần vào dung dịch chứa OAC7-18 (500mg, 0,43mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (40ml) ở 0°C. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng giọt DIEA (275mg, 2,125mmol, 5,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được pha loãng trong 50ml DCM và được rửa bằng nước muối 10mlx3. Lớp hữu cơ được kết hợp lại và được làm khô trên natri sulfat khan. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký HPLC điều chế nhanhtheo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18; pha di động, CH_3CN/H_2O=50% tăng lên đến CH_3CN/H_2O=80% trong vòng 20 phút; Detectơ, UV 254nm. Quá trình này sẽ tạo ra 294mg (60%) hợp chất **7-18** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1152,6 (theo tính toán,M), 1154,0 (theo thực nghiệm, M+H); ^{1}HNMR (300MHz, CD_3OD_3): δ7,28-7,22 (m, 8H), 5,73-5,24 (m, 7H), 4,88 (m, 1H), 4,06-4,02 (d, *J* = 11,1Hz, 4H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 4H), 3,11-2,80 (m, 14H), 2,30-1,91 (m,4H), 1,80-1,63 (m, 12H), 1,51-1,29 (m, 17H), 0,97-0,82 (m, 15H);[α]= -61,3° (T=24,7°C, c=0,82g/100ml trong MeOH).

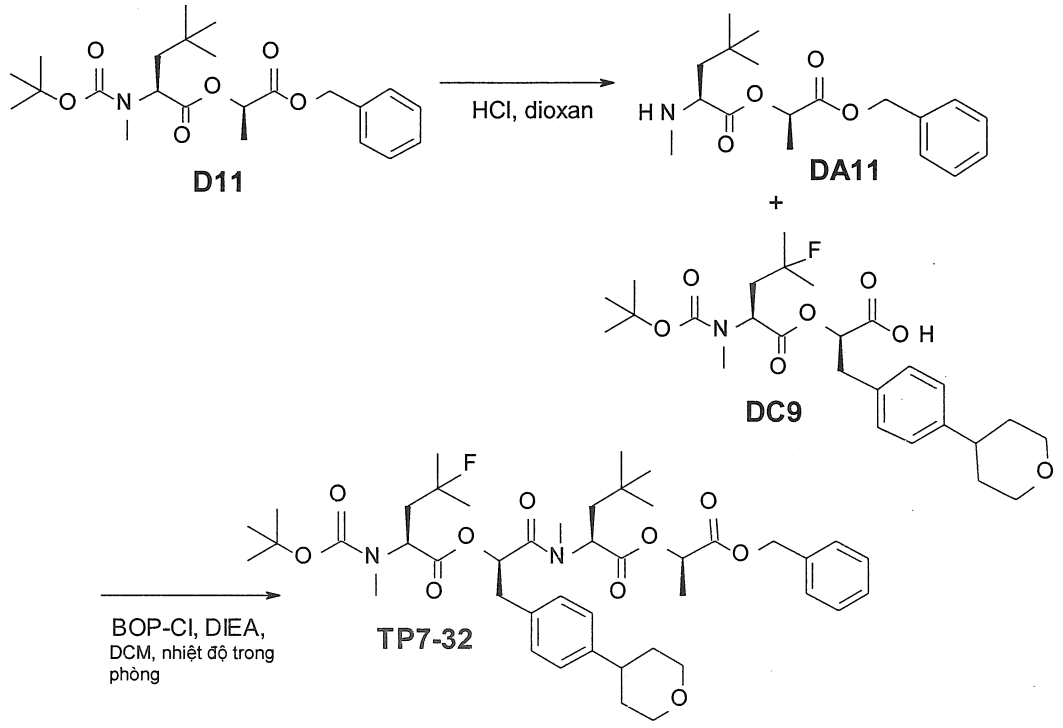
Ví dụ điều chế 88: Điều chế Hợp chất 7-32:



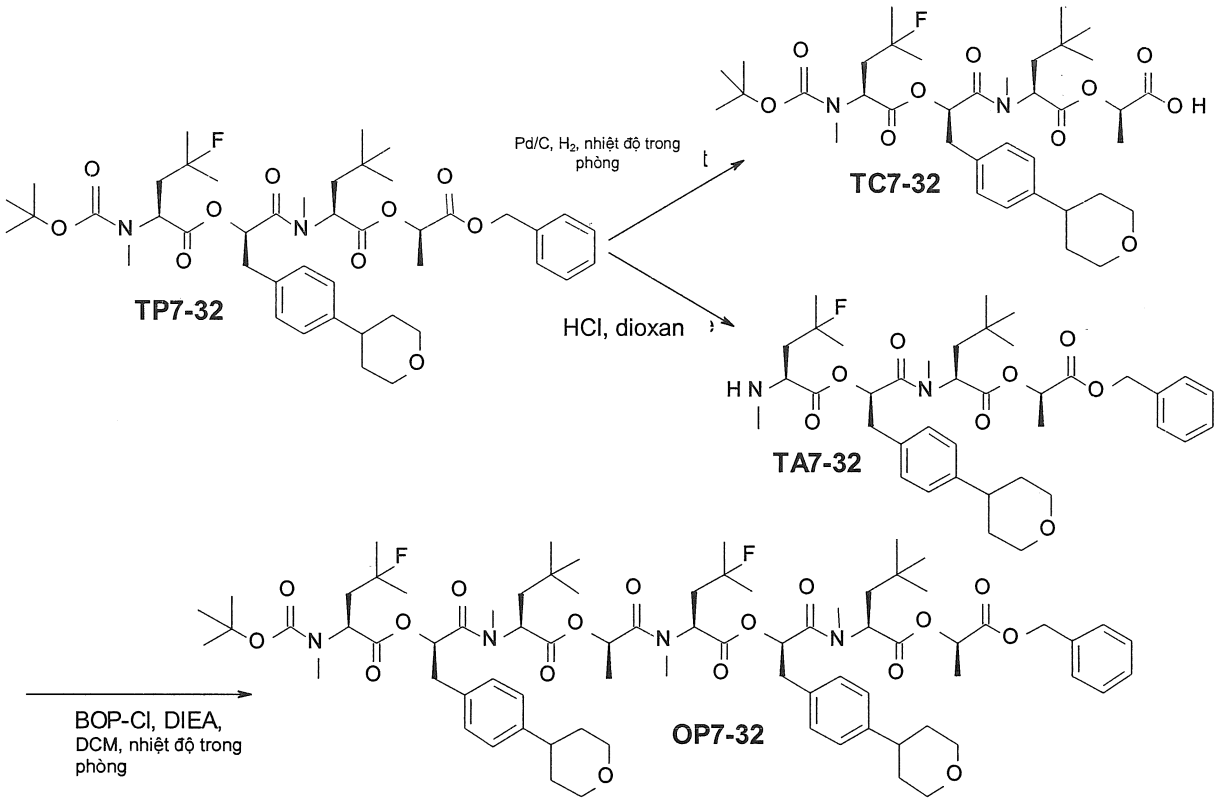
7-32

Hợp chất 7-32được điều chế theo các Sơ đồ 46-48 dưới đây.

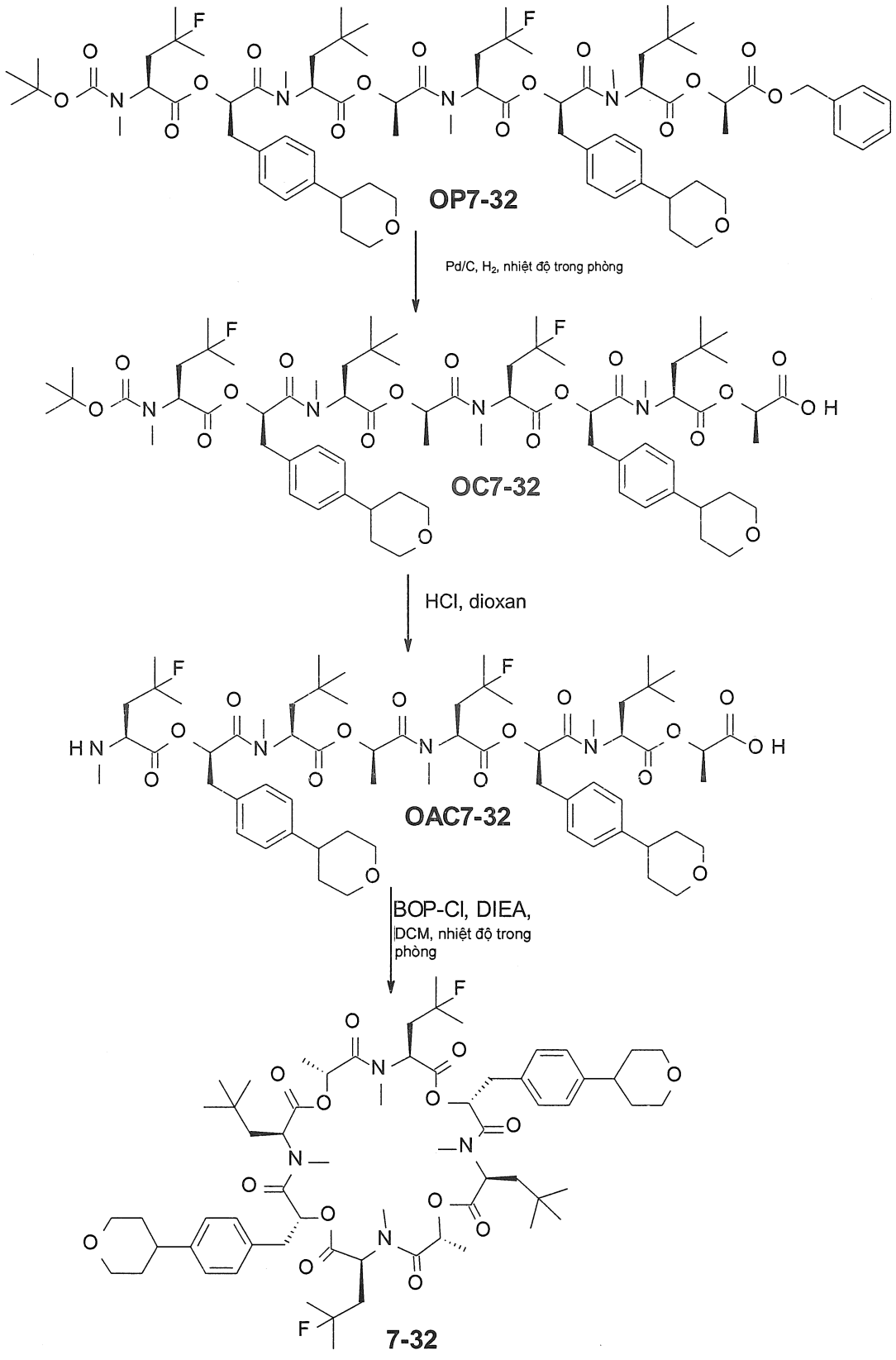
Sơ đồ 46


D11
HCl, dioxan
DA11
+
DC9
BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong phòng
TP7-32

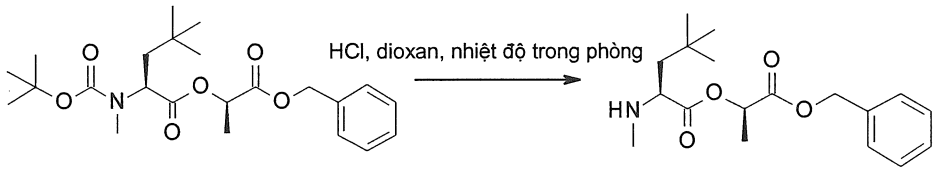
Sơ đồ 47


TP7-32
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
TC7-32
HCl, dioxan
TA7-32
BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong phòng
OP7-32

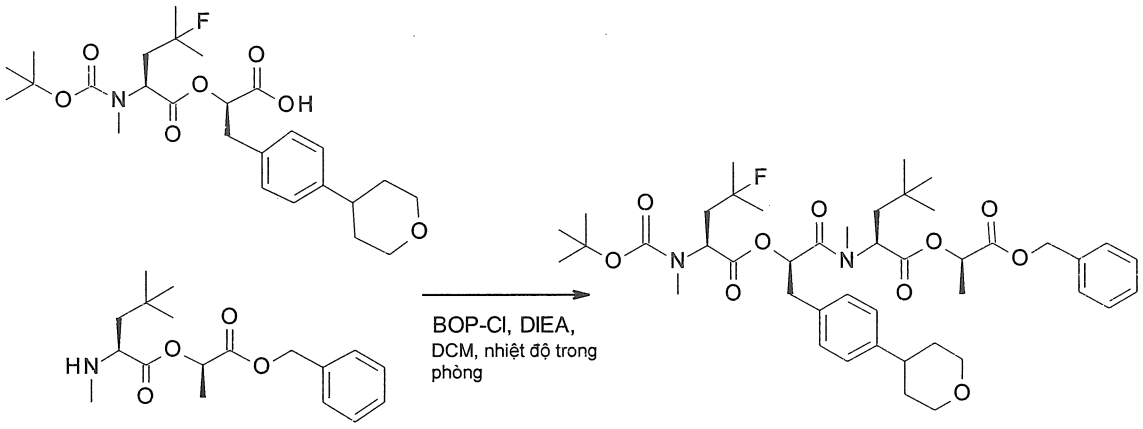
Sơ đồ 48



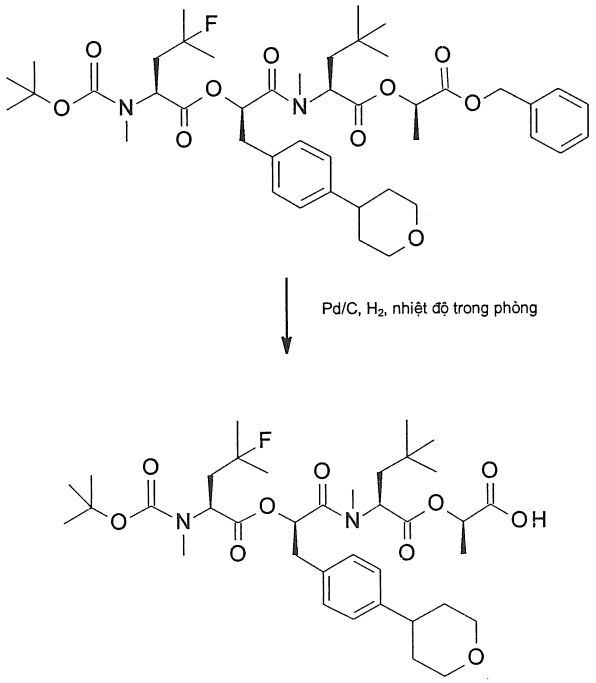
Mô tả chi tiết



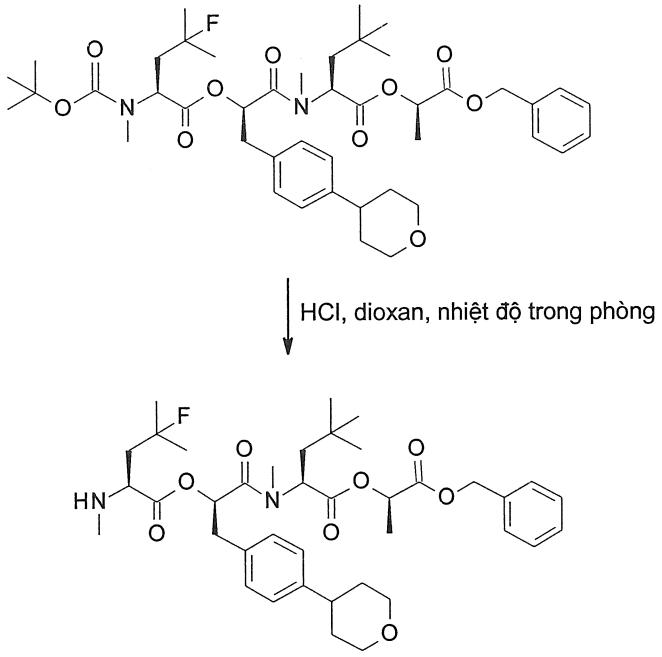
(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2S)**-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat:** hydro clorua (khí) trong dioxan (200ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (23g, 54,56mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 26g (sản phẩm thô) hợp chất (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 322 (M+H).



TP7-32: diclometan (400ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat (14g, 43,56mmol, 1,00 đương lượng), axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]propanoic (21,58g, 43,54mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (22g, 86,42mmol, 2,00 đương lượng) ở 0°C. DIEA (22g, 170,23mmol, 4,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 32g (92%) hợp chất **TP7-32** dưới dạng dầu không màu. MS (ES, m/z): 799 (M+H).

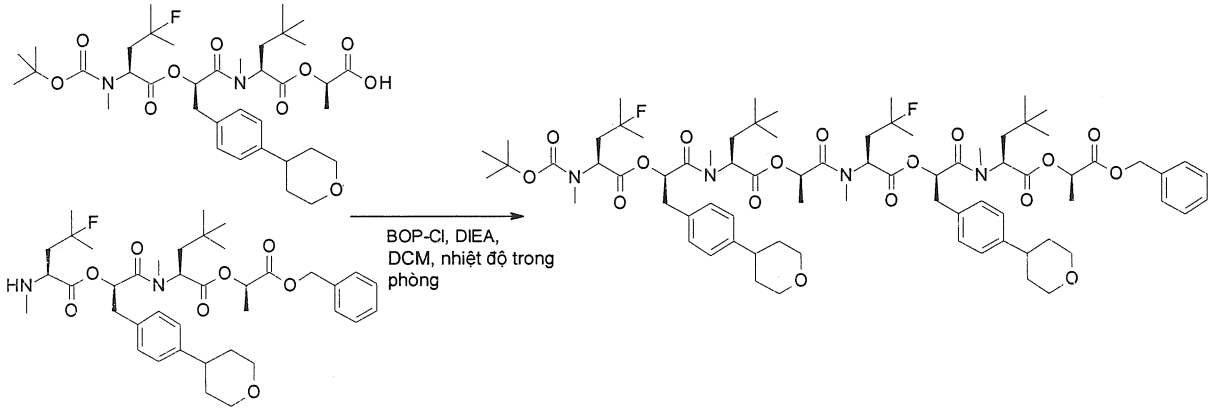


TC7-32: paladi trên cacbon (3,2g), etyl axetat (300ml), TP7-32 (16g, 20,03mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 14g (99%) hợp chất **TC7-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 709 (M+H).

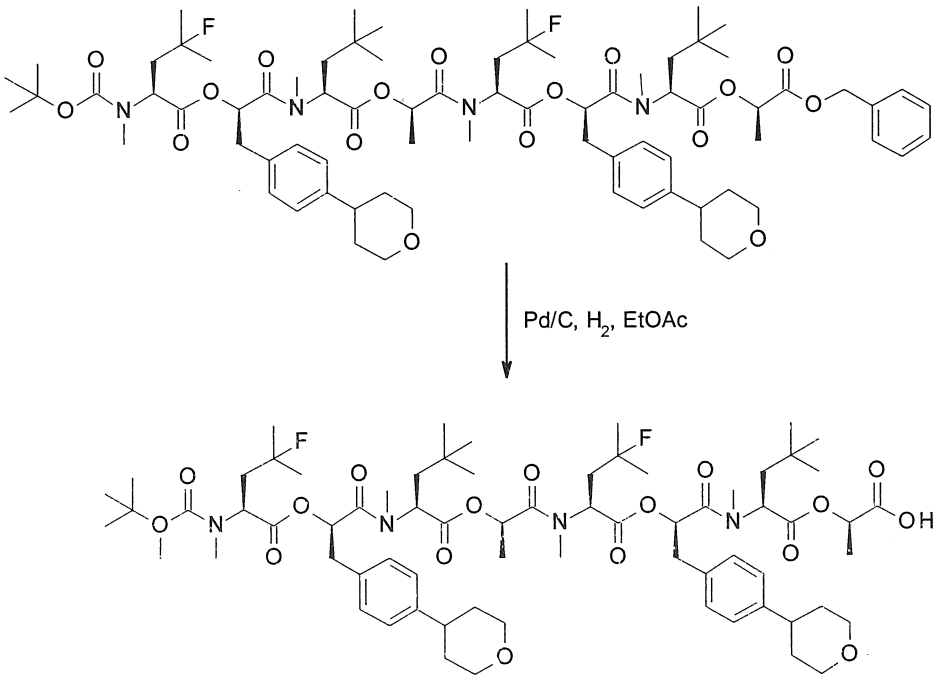


TA7-32: hydro clorua trong dioan (300ml), TP7-32 (16g, 20,03mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được

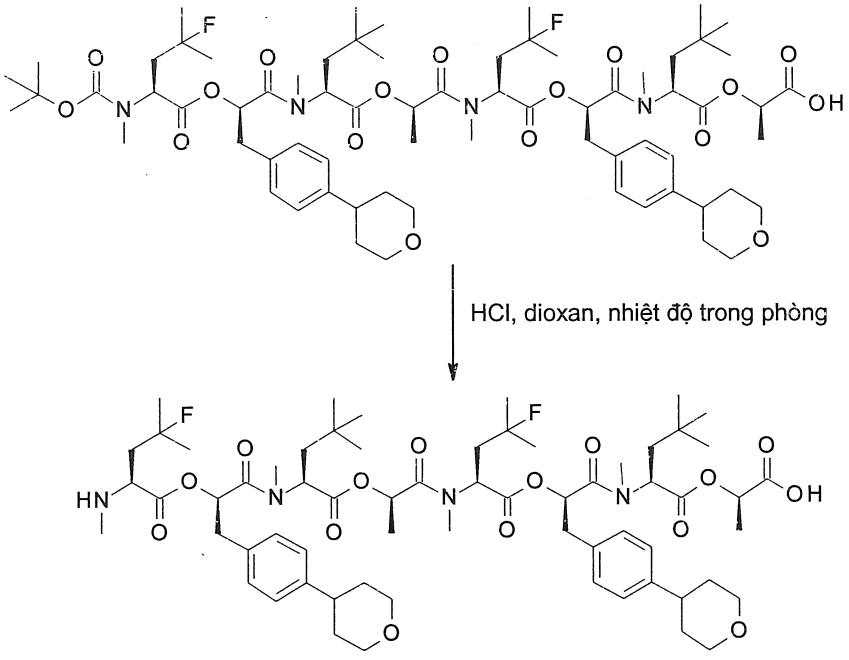
khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 15g (sản phẩm thô) hợp chất **TA7-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 699 (M+H).



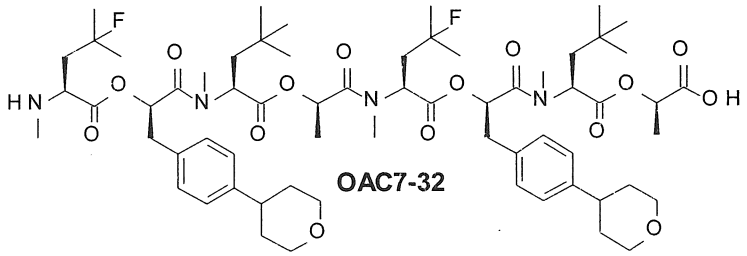
OP7-32: diclometan (400ml), TA7-32 (14g, 20,03mmol, 1,00 đương lượng), TC7-32 (13,8g, 19,47mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 500ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (10g, 39,28mmol, 2,00 đương lượng) ở 0°C. DIEA (10g, 77,38mmol, 4,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:2). Quá trình này sẽ tạo ra 26,7g (96%) hợp chất **OP7-32** dưới dạng dầu màu trắng nhờ. MS (ES, m/z): 1412 (M+Na).



OC7-32: paladi trên cacbon (5g), etyl axetat (500ml), OP7-32 (26,7g, 19,22mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1 lít. Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 24,8g (99%) hợp chất **OC7-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1300 (M+H).

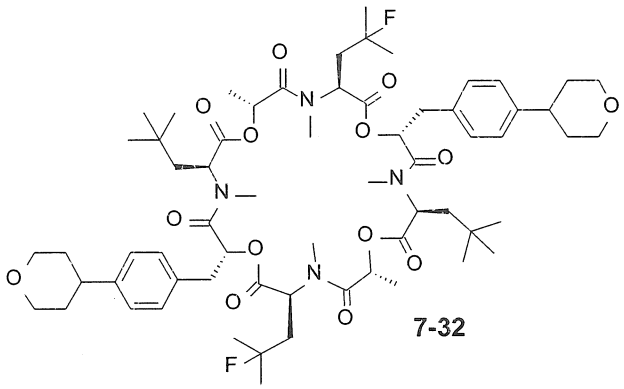


OAC7-32: hydro clorua/dioxan (500ml), OC7-32 (24,8g, 19,09mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1 lít. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 24g (sản phẩm thô) hợp chất OAC7-32 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1200 (M+H).



OAC7-32

BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong
phòng



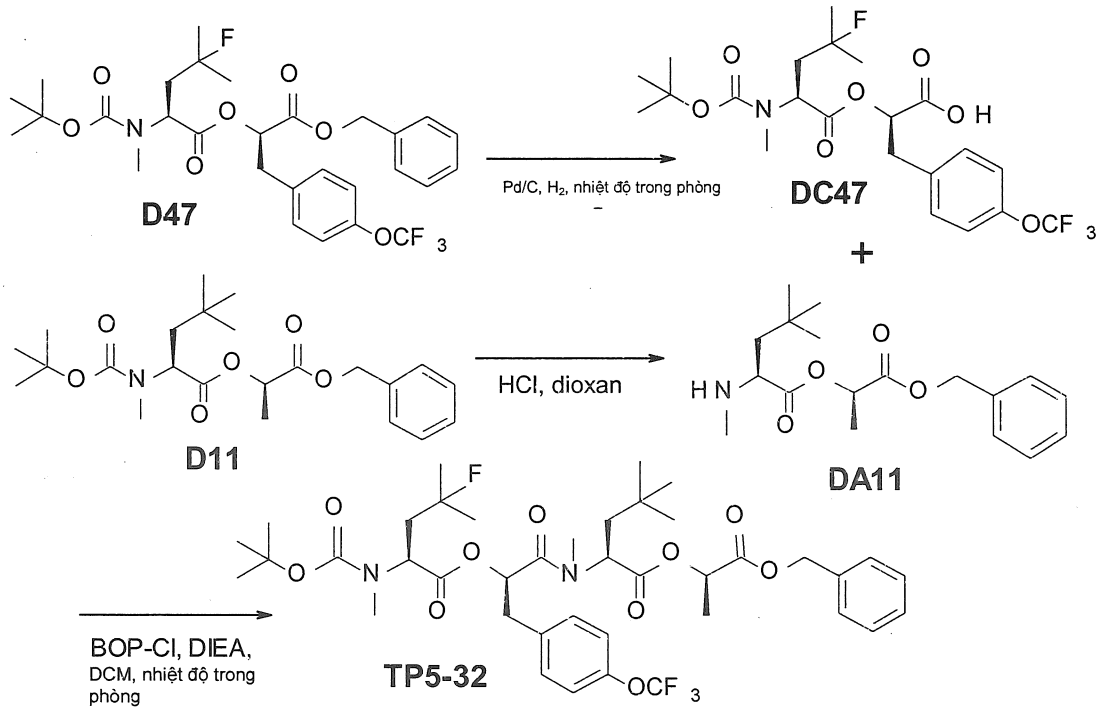
7-32

7-32: diclometan (800ml), OAC7-32 (24g, 20,02mmol, 1,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 1 lít. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (10g, 39,28mmol, 2,00 đương lượng) ở 0°C. DIEA (10g, 77,38mmol, 4,00 đương lượng) được thêm từng giọtvào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký HPLC điều chế nhanh theo các điều kiện sau (IntelFlash-1): Cột, C18 silicagel; pha di động, CH_3CN/H_2O=60% tăng lên đến CH_3CN/H_2O=90% trong vòng 20 phút; Detectơ, UV 220nm. Quá trình này sẽ tạo ra 14,5g (61%) hợp chất **7-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1180,7 (theo tính toán,M), 1182,0 (theo thực nghiệm, M+H); ^1H NMR: (300MHz, $CDCl_3$, *ppm*): δ 7,22-7,09 (m, 8H), 5,77-5,31 (m, 8H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,18-3,0 (m, 6H), 2,83-2,72 (m, 12H), 2,4-1,7 (m, 15H), 1,52-0,78 (m, 40H); [α]= -53,26° (T=27,2°C, c= 0,52g/100ml trong MeOH).

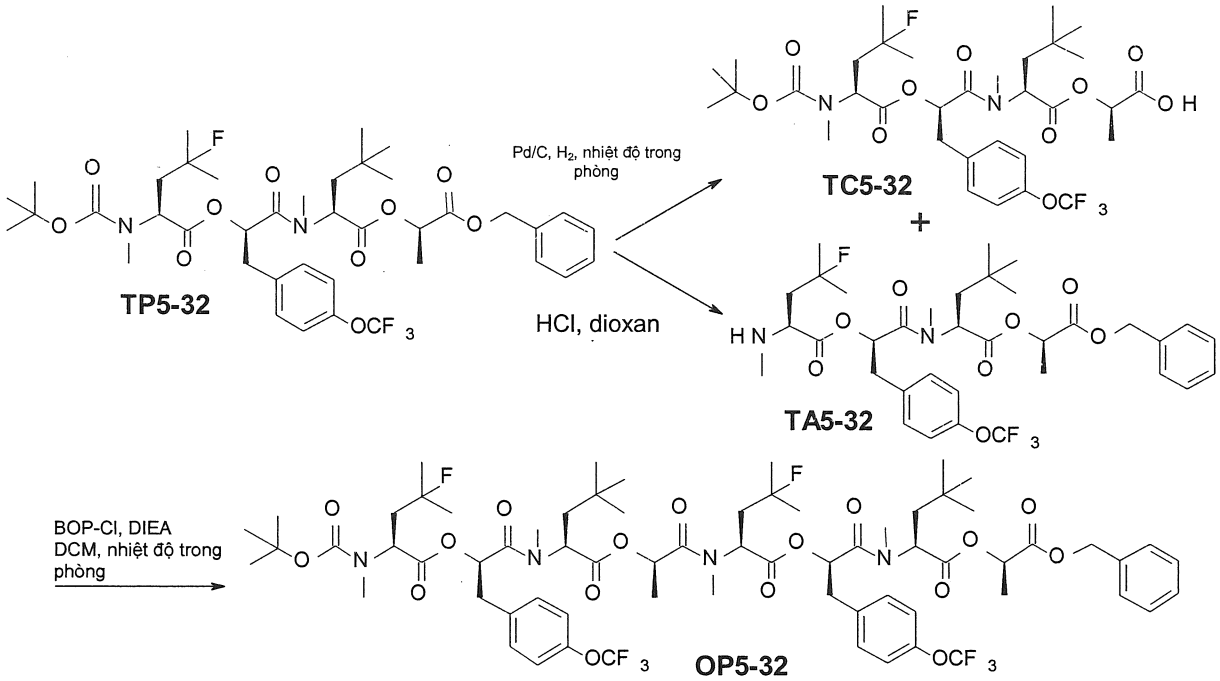
Ví dụ điều chế 89: Điều chế Hợp chất 5-32

Hợp chất 5-32 được điều chế theo quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 49-51 dưới đây.

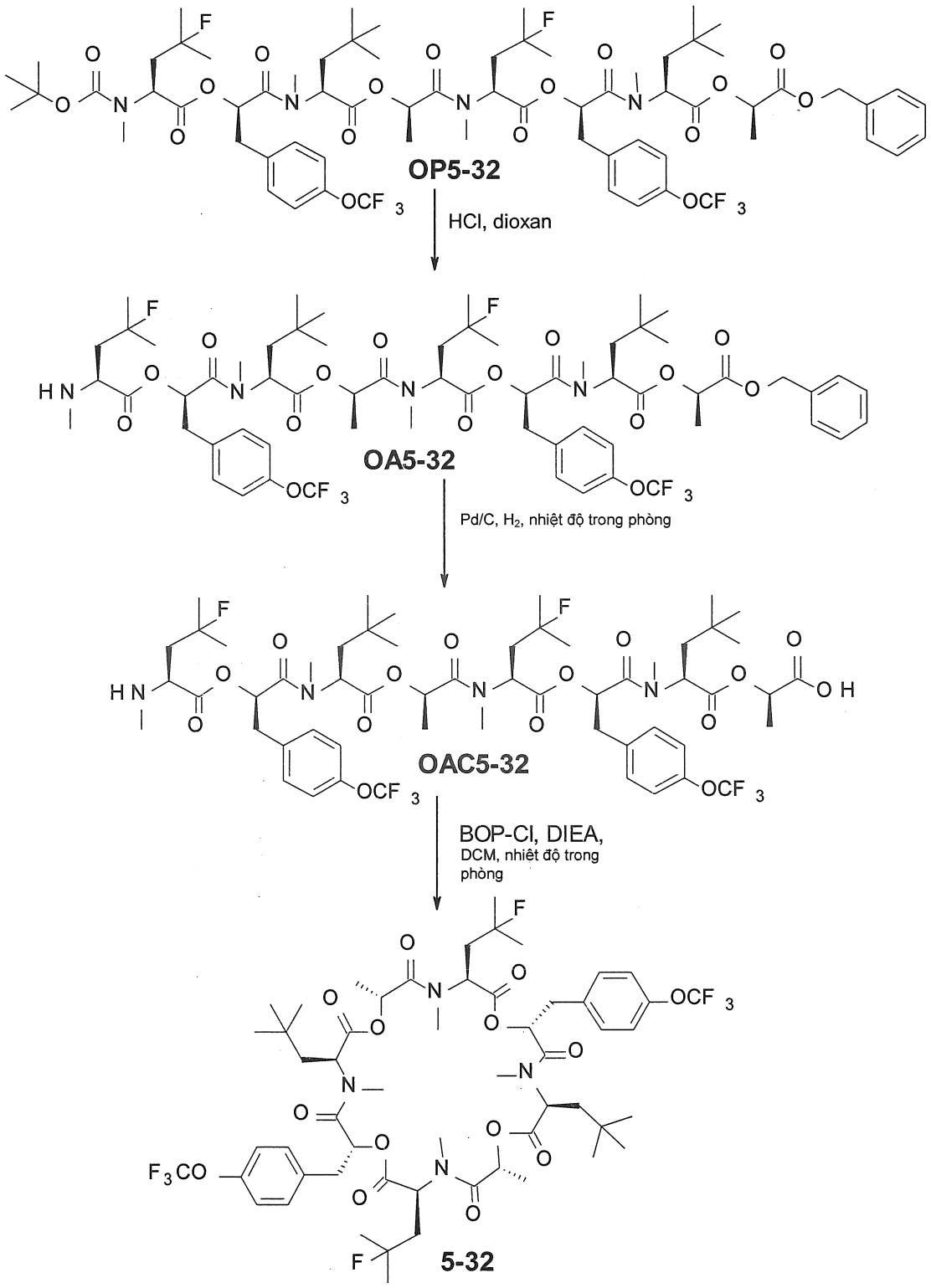
Sơ đồ 49



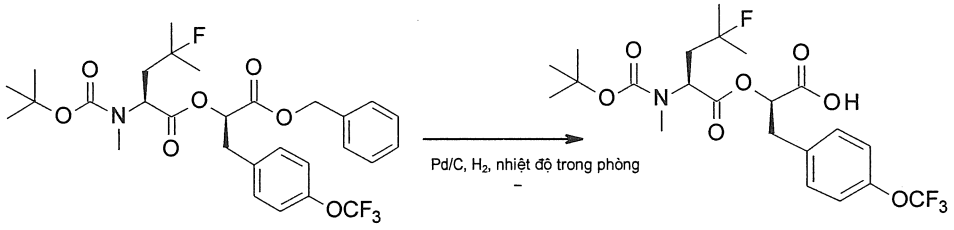
Sơ đồ 50



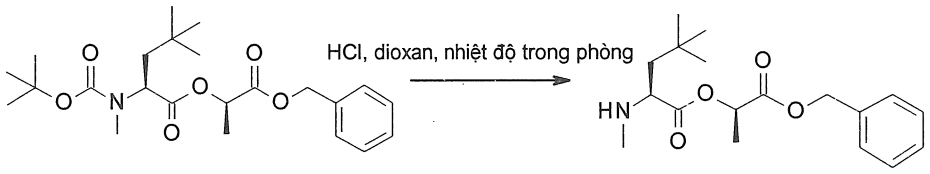
Sơ đồ 51



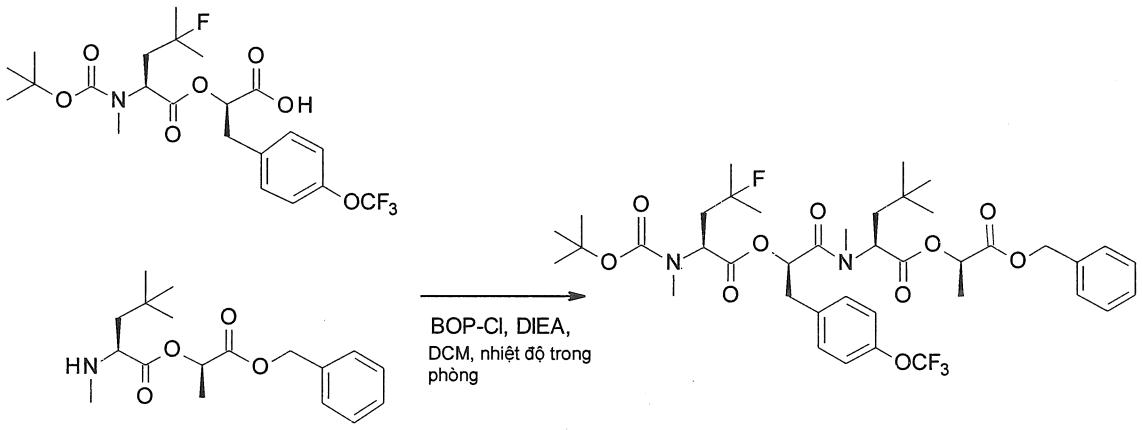
Mô tả chi tiết



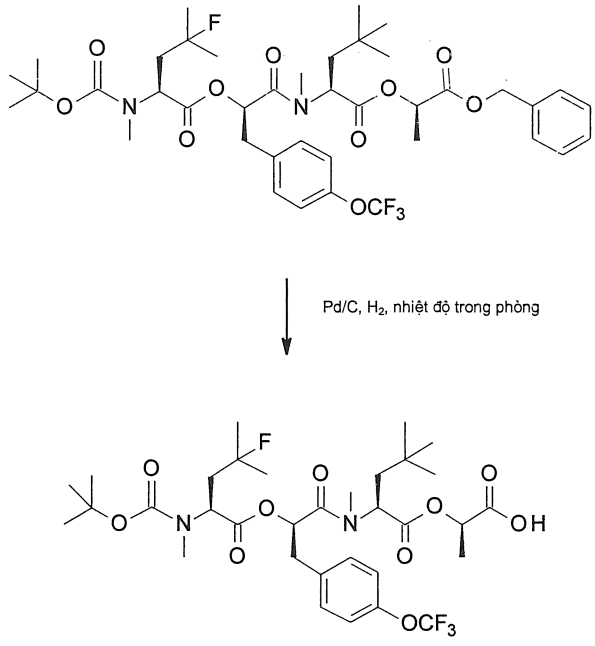
Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic: (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (3g, 5,25mmol, 1,00 đương lượng), Pd/C (500mg), metanol (80ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2g (77%) hợp chất axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 496 (M+H).



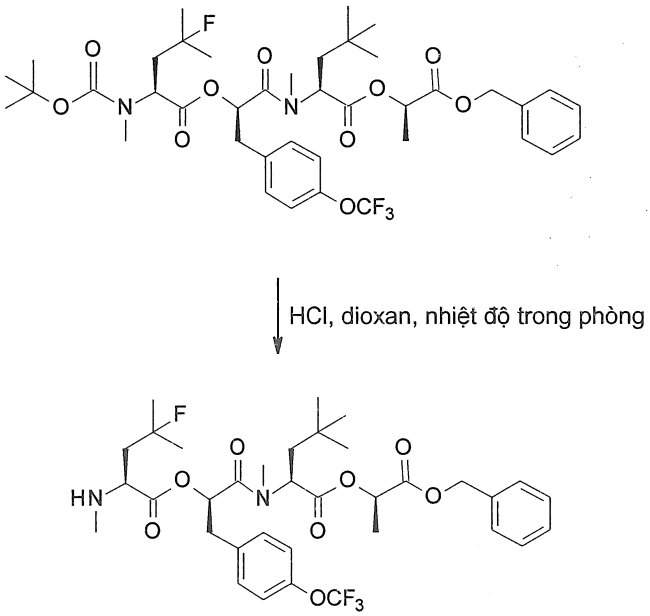
(2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat: (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4,4-dimetylpentanoat (3g, 7,12mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (80ml) được đưa vào bình đáy tròn dung tích 250ml. HCl (khí) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x70ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được rửa bằng 3x100ml nước muối. Pha hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 2,1g (92%) hợp chất (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl-(2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 322 (M+H).



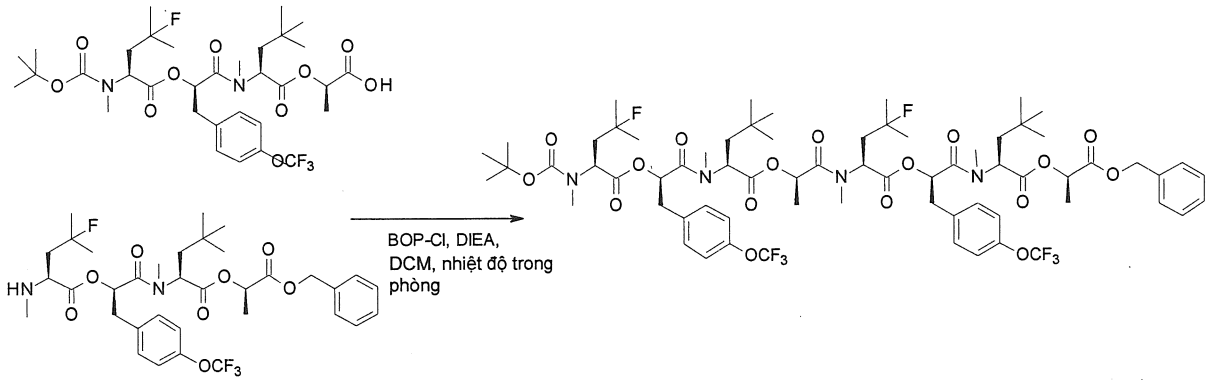
TP5-32: (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]propanoic axit (2g, 4,04mmol, 1,00 đương lượng), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat (1,3g, 4,04mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (100ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phầnBOP-Cl (2,1g, 8,25mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. DIEA (1,1g, 8,51mmol, 2,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn mixture was được nạp vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:5). Quá trình này sẽ tạo ra 1,4g (43%) hợp chất **TP5-32** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 799 (M+H).



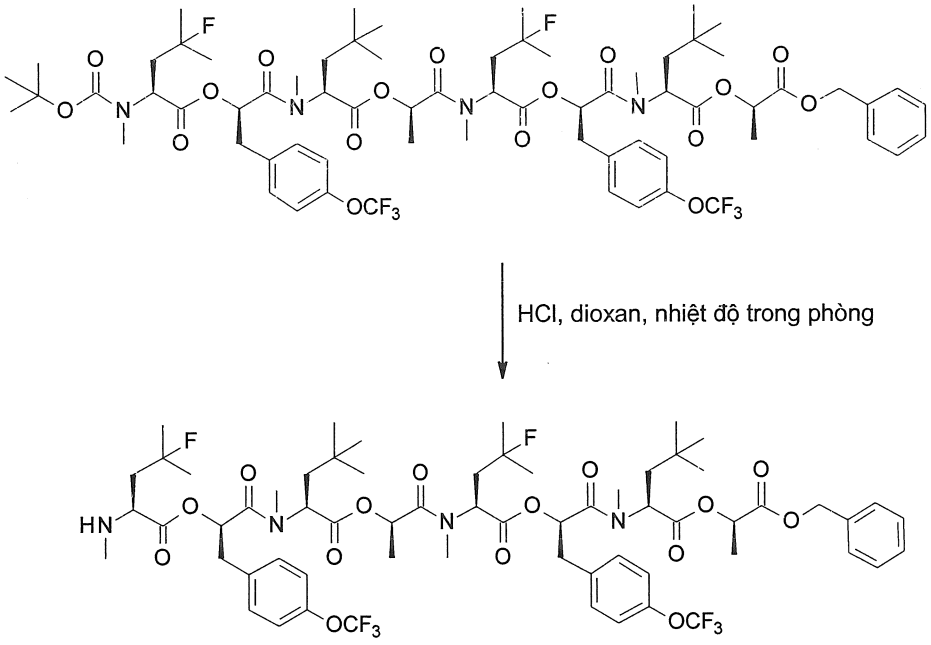
TC5-32: TP5-32 (700mg, 0,88mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (120mg), metanol (30ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. Khí hydro được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 610mg (98%) hợp chất **TC5-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 709 (M+H).



TA5-32: TP5-32 (700mg, 0,88mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (35ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. HCl (khí) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat (Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml diclometan và lớp hữu cơ được kết hợp lại và được rửa bằng 3x30ml nước muối. Pha hữu cơ được thu gom và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không.Quá trình này sẽ tạo ra 600mg (98%) hợp chất **TA5-32** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 699 (M+H).

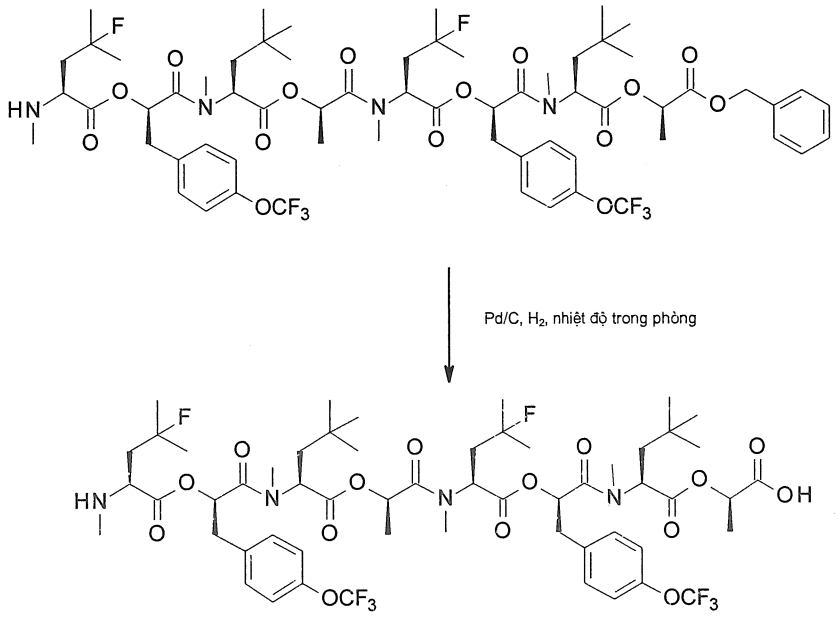


OP5-32: TA5-32 (600mg, 0,86mmol, 1,00 đương lượng), TC5-32 (609mg, 0,86mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (80ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (439mg, 1,72mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. DIEA (222mg, 1,72mmol, 2,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2). Quá trình này sẽ tạo ra 830mg (70%) hợp chất **OP5-32** dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 1390 (M+H).

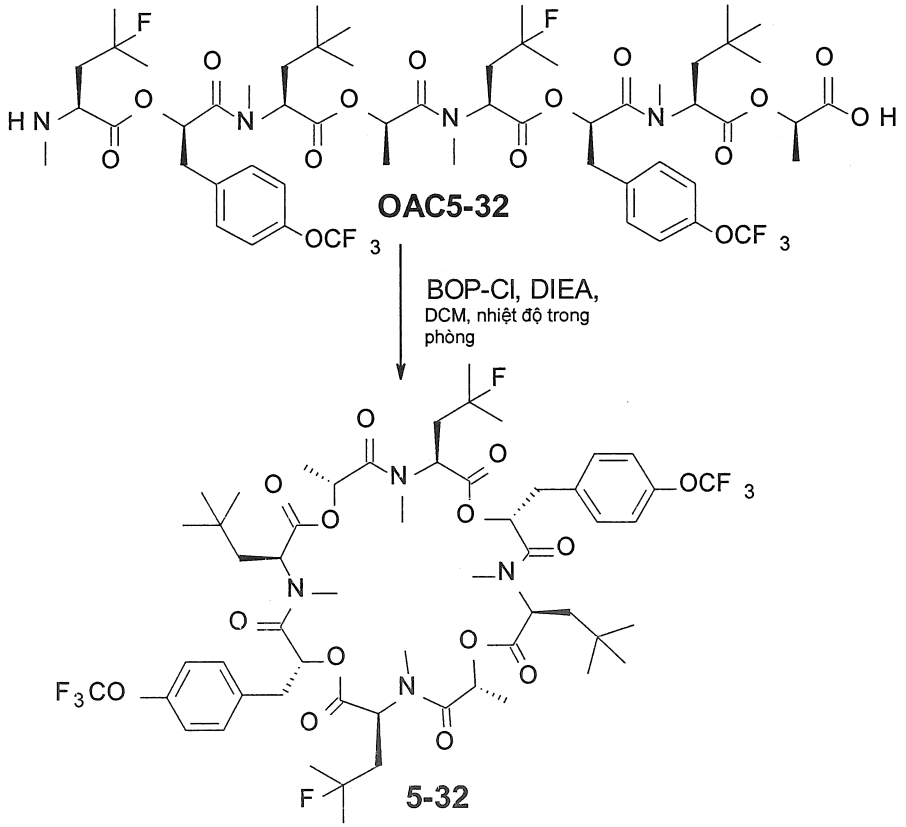


OA5-32: OP5-32 (830mg, 0,60mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (50ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. H_2 (khí) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Giá trị độ pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat

(Bão hòa). Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3x30ml diclometan và lớp hữu cơ được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng 3x30ml nước muối và được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 700mg (91%) hợp chất OA5-32 dưới dạng dầu màu vàng. MS (ES, m/z): 1290 (M+H).



OAC5-32: OA5-32 (700mg, 0,54mmol, 1,00 đương lượng), paladi trên cacbon (150mg), metanol (40ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 100ml. H_2 (khí) được đưa vào hỗn hợp trên. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 600mg (92%) hợp chất **OAC5-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1200 (M+H).

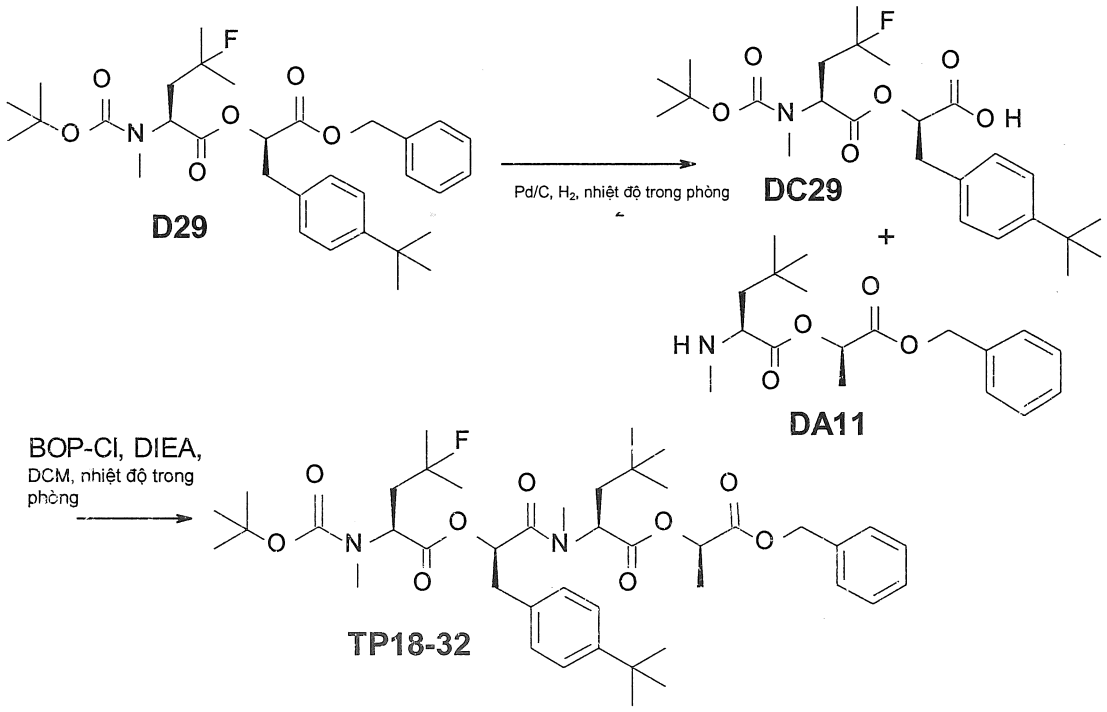


5-32: sản phẩm OAC5-32 (600mg, 0,50mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (120ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml. Phản ứng được tiếp tục bằng cách thêm từng phần BOP-Cl (255mg, 1,00mmol, 2,00 đương lượng) kết hợp khuấy ở 0°C. DIEA (129mg, 1,00mmol, 2,00 đương lượng) được thêm từng giọt vào dung dịch này kết hợp khuấy ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép Prep-HPLC theo các điều kiện sau: Cột, SunFire Prep C18 5um 19*150mm; pha di động, nước và CH_3CN; Gradien: 90% đến 95% trong 20 phút; Detectơ, 220nm. Quá trình này sẽ tạo ra 350mg (59%) hợp chất 5-32 dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1180,5 (theo tính toán,M), 1181,5 (theo thực nghiệm, M+H); ^{1}HNMR (300MHz,CD_3OD): δ7,48-7,40 (m, 4H),7,29-7,22 (m,4H), 5,68-4,89 (m, 8H), 3,34- 2,82 (m, 16H), 2,30-1,70 (m, 8H), 1,60-1,10 (m, 18H), 1,05 - 1,02 (m, 2H), 0,99-0,80 (m, 16H);[α]= -34,64°, T=27,2°C, c=1,085g/100ml trong MeOH.

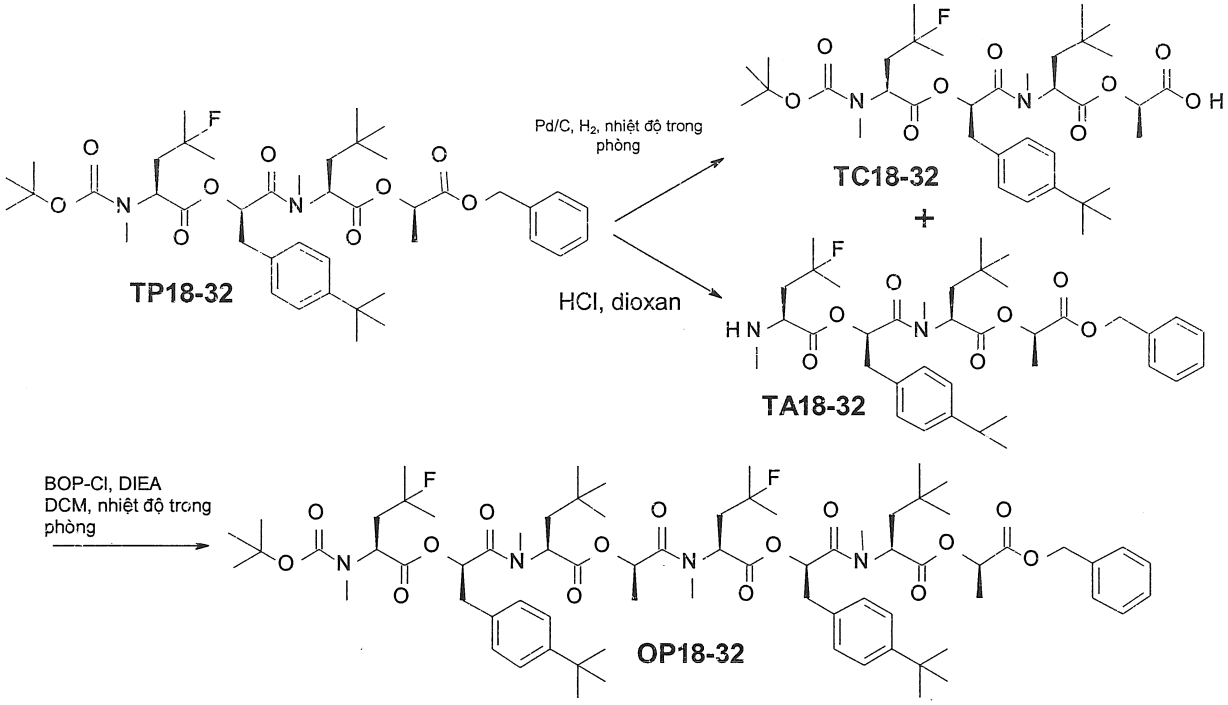
Ví dụ điều chế 90: Hợp chất 18-32

Hợp chất 18-32 được điều chế theo quy trình được mô tả trong Sơ đồ 52-54 dưới đây.

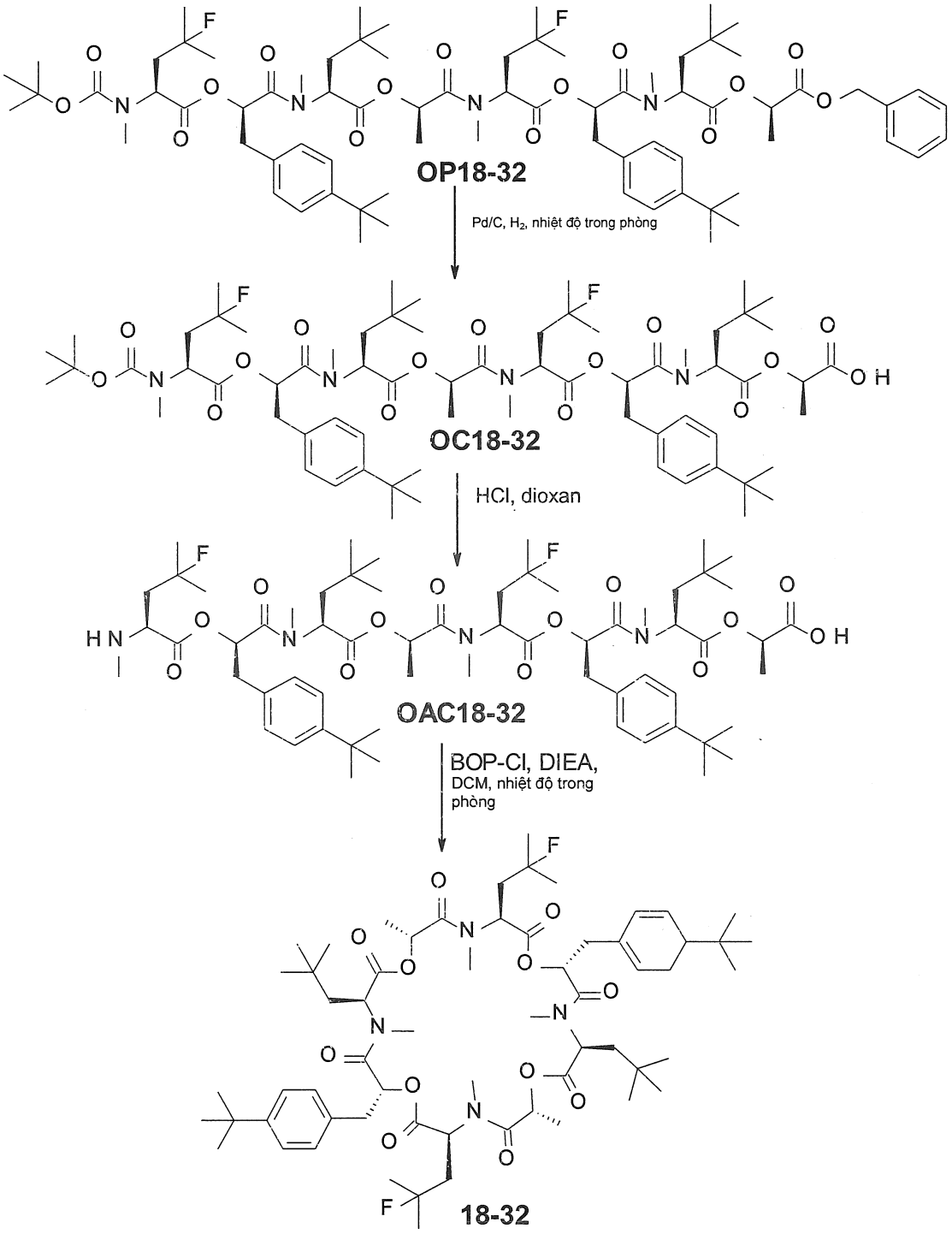
Sơ đồ 52


D29
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
DC29
+
DA11
BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong phòng
TP18-32

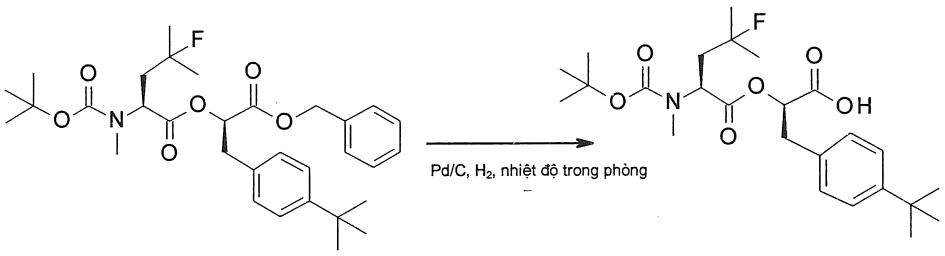
Sơ đồ 53


TP18-32
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
HCl, dioxan
TC18-32
+
TA18-32
BOP-Cl, DIEA
DCM, nhiệt độ trong phòng
OP18-32

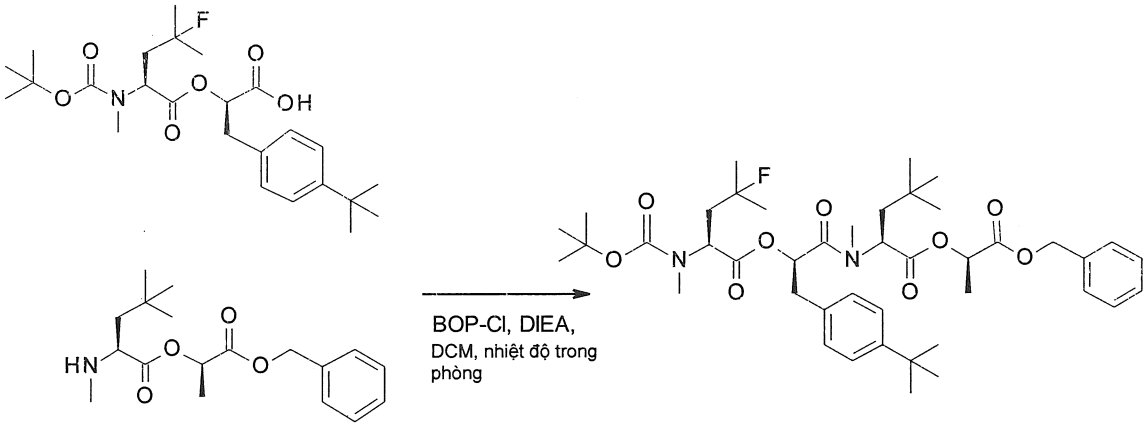
Sơ đồ 54


OP18-32
Pd/C, H2, nhiệt độ trong phòng
OC18-32
HCl, dioxan
OAC18-32
BOP-Cl, DIEA,
DCM, nhiệt độ trong phòng
18-32

Mô tả chi tiết

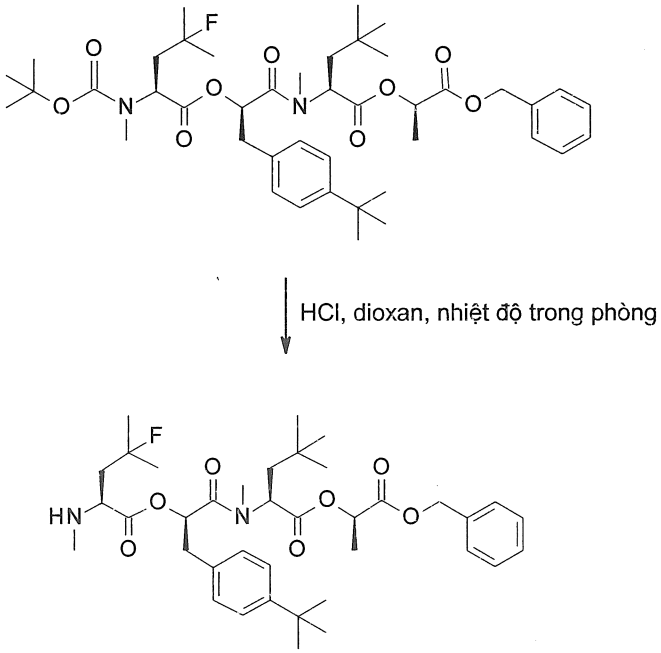


Axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic : paladi trên cacbon (1,5g, 0,10 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa (2*R*)-1-(benzyloxy)-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoat (15g, 26,90mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (150ml). Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 12,0g (95%) hợp chất (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic axit dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 488 (M+H).

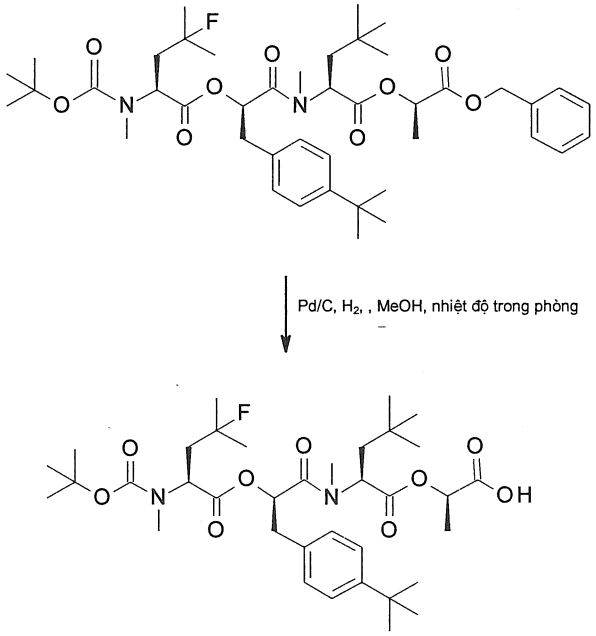


TP18-32: dung dịch chứa axit (2*R*)-2-[[(2*S*)-2-[[(*tert*-butoxy)carbonyl](metyl)amino]-4-flo-4-metylpentanoyl]oxy]-3-(4-*tert*-butylphenyl)propanoic (12g, 25,66mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (150ml), (2*R*)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl (2*S*)-4,4-dimetyl-2-(metylamino)pentanoat hydroclorua (9,13g, 25,51mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (13,0g, 51,07mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (6,6g, 51,07mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi

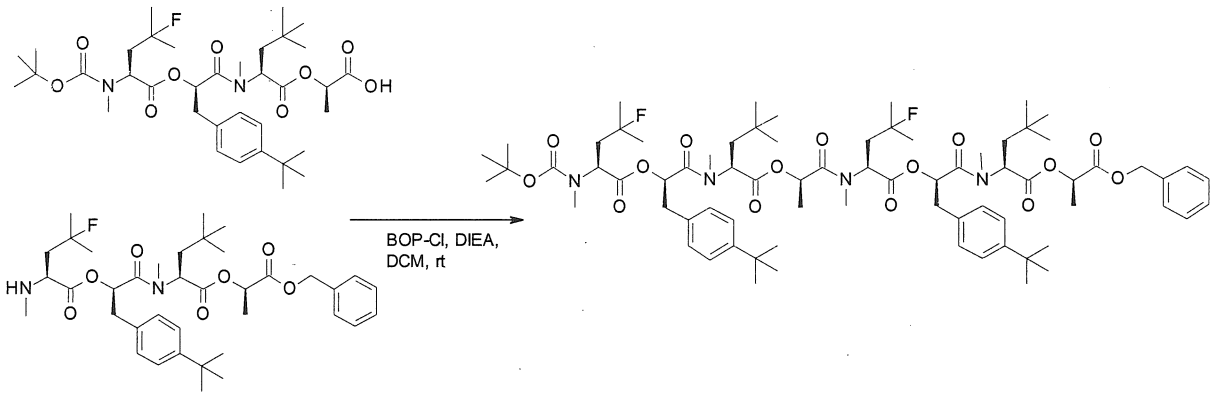
trường khí trơ nitơ, ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100~1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 17,14g (87%) hợp chất **TP18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 771 (M+H).



TA18-32: dung dịch chứa TP18-32 (9,57g, 12,41mmol, 1,00 đương lượng) trong hydro clorua (khí) dioxan (200ml) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 9,22g (sản phẩm thô) hợp chất **TA18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 671 (M+H).

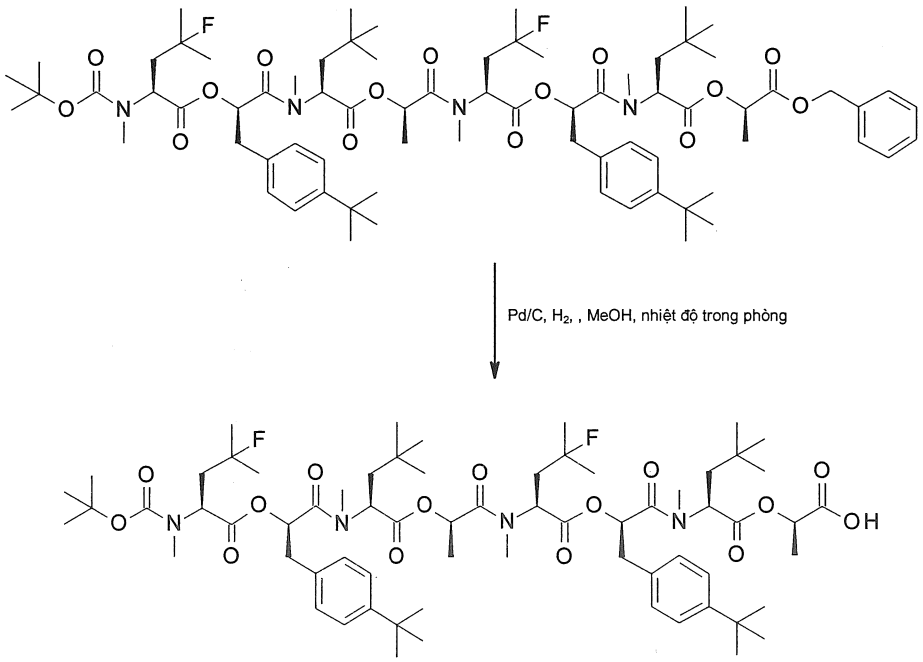


TC18-32: paladi trên cacbon (957mg, 0,10 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa TP18-32 (9,57g, 12,41mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (100ml). Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra. Dịch lọc được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 8,33g (99%) hợp chất **TC18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 681 (M+H).

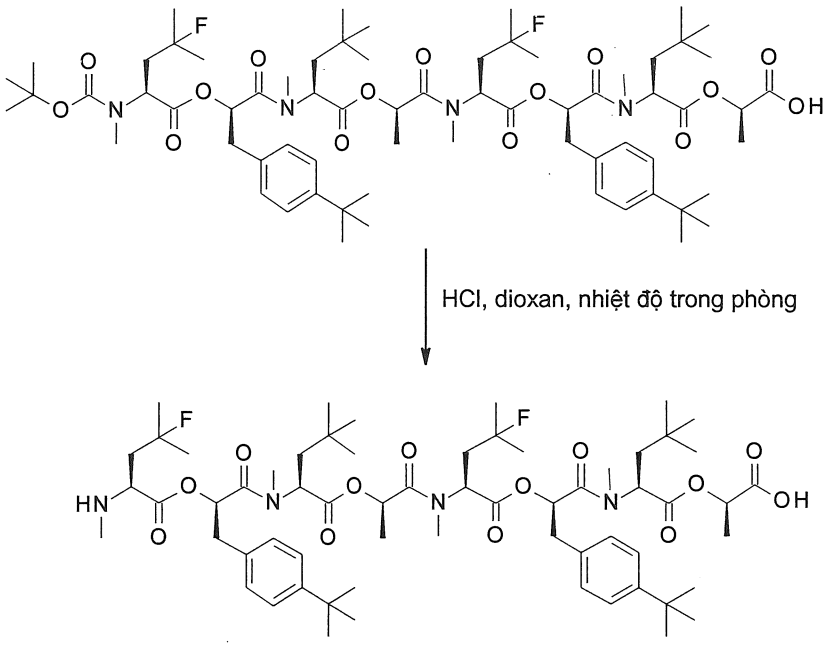


OP18-32: dung dịch chứa TA18-32 (8,54g, 12,07mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (150ml), TC18-32 (8,23g, 12,09mmol, 1,00 đương lượng), BOP-Cl (6,15g, 24,16mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (3,12g, 24,14mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ, ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào

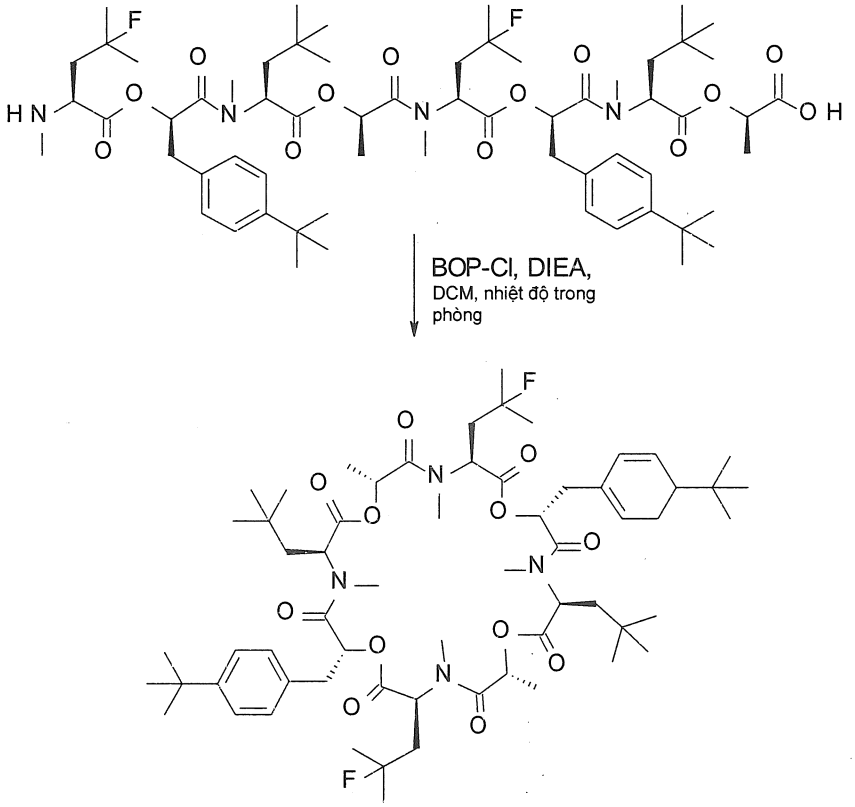
cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:50~1:10). Quá trình này sẽ tạo ra 13,0g (81%) hợp chất **OP18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1356 (M+Na).



OC18-32: paladi trên cacbon (1,3g, 0,10 đương lượng) được thêm vào dung dịch chứa OP18-32 (13g, 9,75mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (150ml). Bình được hút chân không và được dội rửa ba lần bằng nitơ, tiếp theo dội rửa bằng hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 11,52g (95%) hợp chất **OC18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng.MS (ES, m/z): 1266 (M+Na).



OAC18-32: hydro clorua (khí) trong dioxan được thêm vào dung dịch chứa OC18-32 (11,52g, 9,27mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (150ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Quá trình này sẽ tạo ra 10,1g (95%) hợp chất **OAC18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 1144 (M+H).



18-32

18-32: dung dịch chứa OAC18-32 (10,1g, 8,84mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (150ml), BOP-Cl (4,5g, 17,68mmol, 2,00 đương lượng), DIEA (2,3g, 17,80mmol, 2,00 đương lượng) được đưa vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500ml được làm sạch và duy trì bằng môi trường khí trơ nitơ, ở 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được đưa vào cột silicagel cùng với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:100~1:20). Quá trình này sẽ tạo ra 5,452g (55%) hợp chất **18-32** dưới dạng chất rắn màu trắng.MS (ES, m/z): 1124,7 (theo tính toán,M), 1126,0 (theo thực nghiệm, M+H); ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,27 (m, 4H), 7,18-7,14 (m, 4H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,70-5,55 (m, 1H), 5,49-5,29 (m, 5H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 6H), 2,98-2,60 (m, 10H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,51-0,70 (m, 56H); [α]= -37° (T=27,2°C, c= 1,0g/100ml trong MeOH).

Ngoài các hợp chất depsipeptit theo sáng chế được mô tả trong các Ví dụ 83-90, các hợp chất được đánh số bổ sung được thể hiện trong Bảng 113 dưới đây (là các hợp chất được mô tả trong các Bảng từ 2 đến 112 trên đây, trong đó R', R'', R''' và R'''' đều là metyl), được điều chế theo quy trình tổng hợp được mô tả trong các ví dụ, trừ điều là các hợp chất dime khác nhau (ví dụ, từ các dime từ D1 đến D57) có nhóm chức mong muốn được chọn để điều trị các hợp chất depsipeptit mong muốn. Các dime được chọn được điều chế ngược từ các hợp chất monome cần thiết (ví dụ, từ các hợp chất monome M1 đến M49). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng, bằng cách sử dụng phương pháp này, có thể được thêm được các hợp chất depsipeptit theo sáng chế bằng cách sử dụng các thành phần monome và dime khác.

Bảng 113: Các hợp chất bổ sung có Công thức (I) được điều chế

Hợp chất #	**Khối lượng thu được**	**Mass Comment**
2-1	1005,2	M+H
2-3	963,2	M+H
2-4	963,2	M+H
2-6	977,2	M+H
2-8	977,2	M+H
2-10	991,2	M+H
2-15	967,6	M+H
2-16	967,6	M+H
2-18	986	M+H
2-20	985,2	M+H
3-6	1014	M+H
3-7	1014	M+H
3-8	1013,6	M+H
3-18	1021,6	M+H
3-19	1021,6	M+H
3-20	1022	M+H
3-26	1057,6	M+H
3-27	985,5	M+H

3-31	1021,6	M+H
4-6	1113,6	M+H
4-7	1114	M+H
4-8	1114	M+H
4-18	1121,5	M+H
4-19	1121,6	M+H
4-20	1121,4	M+H
4-26	1157,5	M+H
4-27	1085,6	M+H
4-32	1150	M+H
4-31	1122	M+H
5-6	1146	M+H
5-27	1117,6	M+H
5-32	1181,5	M+H
6-33	1164	M+H
6-34	1172	M+H
6-35	1336	M+H
6-49	1072	M+H
6-37	1150	M+Na
6-43	1128	M+H
6-44	1128	M+H
6-24	1156	M+H
6-42	1156	M+H
6-45	1156	M+H
6-46	1156	M+H
6-18	1156	M+H
6-38	1184	M+H
6-32	1205,7	M+Na
6-36	1192	M+H
6-26	1213,2	M+Na
6-3	567,4	(M+2H)/2
6-40	1114	M+Na

6-27	1120,1	M+H
6-16	1138	M+H
6-41	1148	M+H
6-8	1148	M+H
6-6	1147,8	M+H
6-20	1177	M+Na
6-39	1156	M+H
6-19	1178	M+Na
6-7	1148	M+H
6-1	588,8	(M+2H)/2
7-34	1170	M+H
7-49	1070	M+H
7-37	1126	M+H
7-50	1126	M+H
7-44	1126	M+H
7-18	1154	M+H
7-42	1154	M+H
7-45	1154	M+H
7-46	1154	M+H
7-38	1182	M+H
7-32	1182	M+H
7-48	1334	M+H
7-47	1374	M+H
7-40	1090	M+H
7-27	1118	M+H
7-41	1146	M+H
7-31	1153,7	M+H
7-51	1209,8	M+H
7-52	1181,8	M+H
9-18	579,3	(M+2H)/2
9-19	579,3	(M+2H)/2
9-27	1122	M+H

9-6	1150	M+H
10-18	1124	M+H
10-27	543	(M+2H)/2
11-18	1123	M+H
11-27	1087,2	M+H
13-18	1155,4	M+H
14-27		
15-27	1177,5	M+H
16-27		
17-27		
18-18	1119,7	M+Na
18-32	1126	M+H
18-6	1111,8	M+Na
18-19	1098	M+H
19-18	1180	M+H
19-27	1144	M+H
20-27	1057	M+H
21-27		
22-27		
23-27	1105,3	M+H
24-18	1036	M+H
24-27	999,45	M+H
24-6	1027,5	M+H
25-8	532	(M+2H)/2
25-6	532	(M+2H)/2
26-27	1189,4	M+H
27-27	1063,5	M+H
28-27	1039,2	M+H
29-18	1186	M+H
30-18	1192	M+H
30-32	1242,1	M+Na
30-27	1156	M+H

31-18	1190	M+H
31-27	1154	M+H
32-18	1222	M+H
32-32	1250	M+H
32-27	1186	M+H
33-18	1228	M+Na
34-18	1235,6	M+H
34-27	1199,6	M+H
35-18	1223,7	M+H
35-32	1252	M+H
35-27	1187,8	M+H
36-18	1196	M+H
37-18	1174	M+H
38-18	1256	M+H

Dữ liệu LCMS được thể hiện trong Bảng 113 trên đây thu được dựa trên nhiều thiết bị và phần mềm khác nhau được sử dụng để phân tích. Do đó, một vài điểm dữ liệu được tự động làm tròn/trừ bớt đi để thể hiện chất đồng vị Mon và một số chúng thể hiện độ hụt khối lượng.

CÁC VÍ DỤ VỀ HOẠT TÍNH SINH HỌC

PHƯƠNG PHÁP A: Phương pháp sàng lọc để thử nghiệm hoạt tính của các hợp chất đối với *Haemonchus contortus*.

Hai mươi ấu trùng L1 *Haemonchus contortus* được thêm vào các lỗ của đĩa vi chuẩn chứa môi trường dinh dưỡng và hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Việc phân tích được thực hiện ở 4 ngày để xác định mức độ phát triển của ấu trùng. Ấu trùng chỉ được tiếp xúc với DMSO được dùng làm đối chứng. Hiệu lực của các hợp chất được đánh giá dưới dạng MIC_{90} và/hoặc EC_{50}. Các hợp chất 2-3, 2-4, 2-15, 3-20, 3-26, 3-27, 3-31, 4-20, 4-27, 6-3, 6-7, 6-24, 6-26, 6-33, 6-39, 7-38, 7-49, 7-50, 10-18, 11-18, 15-27, 16-27, 18-19, và 23-27 có các trị số MIC_{90} trung bình nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 μM, các hợp chất 2-16, 2-20, 33-18, 4-26, 4-31, 5-27, 6-20, 6-32, 7-42, 26-27, 27-27, 35-27, và 36-18 có các trị số MIC_{90} trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 μM

đến 1,0 μM, và các hợp chất 2-18, 30-18, và 30-27 có các trị số MIC_{90} trung bình nhỏ hơn 0,1 μM khi được đánh giá ở thời điểm 4 ngày. Để so sánh, PF1022A và emodepsit có các trị số MIC_{90} trung bình nằm trong khoảng từ 1 μM đến 0,1 μM trong thử nghiệm ngày. Các hợp chất 6-16, 6-42, 6-45, 7-18, 7-27, 7-40, 7-45, 18-18, 18-32, 32-27, 35-32, và 37-18 có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 μM, các hợp chất 3-18, 4-18, 5-32, 6-18, 6-44, 7-31, 7-37, và 30-32 có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 μ M đến 1,0 μM, và các hợp chất 7-32, 7-44, 31-18, 31-27, và 35-18 có các trị số EC_{50} trung bình nhỏ hơn 0,1 μM khi được đánh giá ở thời điểm 4 ngày. Để so sánh, emodepsit có trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 1 μM đến 0,1 μM trong thử nghiệm này.

PHƯƠNG PHÁP B: Phương pháp sàng lọc để thử nghiệm hoạt tính của các hợp chất đối với ấu trùng thời kỳ phôi thai của *Dirofilaria immitis*.

Ấu trùng thời kỳ phôi thai của *Dirofilaria immitis* được thêm vào các lỗ của đĩa vi chuẩn chứa dung dịch đệm và các hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Việc đánh giá được thực hiện ở 72 giờ để xác định khả năng sống của ấu trùng thời kỳ phôi thai. Ấu trùng thời kỳ phôi thai chỉ được tiếp xúc với DMSO được dùng làm đối chứng. Các hợp chất 3-6, 3-7, 3-19, 3-26, 6-18, 6-19, 6-26, 6-36, 6-37, 6-38, 6-40, 6-41, 6-43, 6-45, 6-46, 7-41, -19, 9-27, 10-27, 13-18, 14-27, 18-6, 19-18, 19-27, 21-27, 24-18, 24-27, và 32-32 có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 1 μM đến 10 μM, các hợp chất 2-10, 3-8, 4-19, 4-32, 5-32, 6-3, 6-6, 6-7, 6-8, 6-20, 6-24, 6-33, 6-39, 6-42, 7-38, 7-46, 7-49, 7-50, 9-6, 9-18, 10-18, 11-27, 20-27, 22-27, 25-8, 28-27, 32-27, 35-32, 37-18, và 38-18 có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 μM đến 1,0 μM, và các hợp chất 2-3, 2-4, 2-6, 2-8, 2-15, 2-16, 2-18, 2-20, 3-18, 3-20, 3-27, 3-31, 4-18, 4-20, 4-26, 4-27, 4-31, 5-27, 6-16, 6-18, 6-32, 6-44 7-18, 7-27, 7-31, 7-32, 7-37, 7-40, 7-42, 7-44, 7-45, 11-18, 15-27, 16-27, 18-18, 18-19, 18-32, 23-27, 25-6, 26-27, 27-27, 30-18, 30-27, 30-32, 31-18, 31-27, 32-18, 35-18, và 36-18 có các trị số EC_{50} trung bình nhỏ hơn 0,1 μM. Để so sánh, emodepsit có trị số ECC_{50} trung bình nằm trong khoảng từ 1 μM đến 0,1 μM trong thử nghiệm này và PF1022A có trị số EC_{50} trung bình nhỏ hơn 0,1 μM.

PHƯƠNG PHÁP C: Phương pháp sàng lọc để thử nghiệm hoạt tính của các hợp chất

đối với bọ chét sau khi ăn.

Vật chứa thử nghiệm hình trụ được nạp 10 con *Ctenocephalides felis* trưởng thành. Lỗ hình trụ được đóng kín ở một đầu bằng màng nhựa dẻo tự gắn và được đặt lên trên cùng của vật chứa thử nghiệm ở vị trí sao cho bọ chét có thể đục thủng màng và ăn trên các thành phần của hình trụ. Sau đó, dung dịch hợp chất thử nghiệm được hút bằng pipet vào trong máu loài bò và được bổ sung vào lỗ. Phần vật chứa có *Ctenocephalides felis* được giữ ở nhiệt độ 20-22°C và độ ẩm tương đối 40-60% đồng thời phần lỗ chứa máu đã xử lý được giữ ở nhiệt độ 37°C và độ ẩm tương đối 40-60%. Việc đánh giá được thực hiện ở 72 giờ sau khi thực hiện so với đối chứng không được xử lý. Các hợp chất 6-7, 6-8, 6-16, 6-19, 6-20, 7-27, 7-32, & 7-42 đều có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng 10-50 ppm. Các hợp chất 3-18, 4-26, 5-27, 6-32, 6-39, 6-41, 27-27, 30-27, & 36-18 đều có các trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng 50-200 ppm. Để so sánh, emodepsit có trị số EC_{50} trung bình nằm trong khoảng 10-50 ppm.

PHƯƠNG PHÁP D: Phương pháp sàng lọc để đánh giá hiệu lực của các hợp chất đối với *Dirofilaria immits in vivo*.

Chó săn thỏ được thử nghiệm đối với ấu trùng thời kỳ phôi thai và kháng nguyên giun tim và được khám lâm sàng đầy đủ trước khi tham gia vào nghiên cứu. Mỗi con chó được tiêm chủng bằng 50 ấu trùng *D. immitis* giai đoạn thứ ba có tính lây nhiễm vào ngày -30 hoặc ngày -29 (bằng cách sử dụng các thể phân lập có độ nhạy giảm với các lacton vòng lớn kể cả ivermectin (*R*) hoặc các thể phân lập mà nhạy với các lacton vòng lớn ở các liều chuẩn (*S*) lần lượt trong các nghiên cứu 1 hoặc 2). Việc kiểm tra kháng nguyên được thực hiện đối với máu được gom lại vào ngày 90 xác nhận rằng các con chó đã không được tiếp xúc với *D. immitis* trước khi bệnh nhiễm được gây ra.

Trong nghiên cứu 1, năm lô, mỗi lô bốn con chó, mỗi lô được tạo ra trên cơ sở thể trọng ngày -14 đến ngày -7 giảm dần. Trong các lô, chó được ấn định một cách ngẫu nhiên vào một trong số năm nhóm điều trị bằng may rủi và được điều trị năm lần qua đường miệng ở các khoảng cách hằng tháng bằng dung dịch dùng qua đường miệng chứa ivermectin và hợp chất theo sáng chế ở các khoảng cách dùng liều hằng tháng theo bảng 114 dưới đây.

Trong nghiên cứu 2, hai lô, mỗi lô bốn con chó, mỗi lô được tạo ra trên cơ sở thể trọng ngày -3 đến ngày 0 giảm dần. Trong các lô, chó được ấn định một cách ngẫu nhiên vào một trong số hai nhóm điều trị bằng may rủi và được điều trị bằng dung dịch dùng qua đường miệng chứa hợp chất theo sáng chế ở hai liều và hai khoảng cách dùng liều khác nhau: bằng cách sử dụng 3 liều hằng tháng cộng với một liều 1 ngày trước khi mổ tử thi hoặc bằng cách sử dụng 5 khoảng cách dùng liều hằng tháng như được mô tả trong bảng 41 dưới đây.

Bảng 114. Hiệu lực chống *D. immitis* ở chó săn thỏ.

Nghiên cứu	Nhóm điều trị	Thể phân lập HW	Nguyên liệu nguyên cứu	Liều	Các ngày dùng liều	Hiệu lực
1	1	*R*	đối chứng (-)	n/a	n/a	n/a
1	2	*R*	emodepsit + ivermectin	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	98,8%
1	3	*R*	cmpd 4-18 + ivermectin	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	4	*R*	cmpd 7-27 + ivermectin	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	5	*R*	cmpd 6-18 + ivermectin	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	6	*R*	cmpd 7-18 + ivermectin	1,0 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
2	1	*S*	đối chứng (-)	n/a	n/a	n/a
2	2	*S*	cmpd 7-18	2,5 mg/kg	0, 30, 60, & 154	100%
2	3	*S*	cmpd 7-18	0,5 mg/kg	0, 30, 60, 90, & 120	100%

Tất cả các con vật được làm chết một cách nhân đạo vào ngày 150 hoặc ngày 155 (lần lượt các nghiên cứu 1 và 2) và việc mổ tử thi được thực hiện để tìm ký sinh trùng và đếm *D. immitis* sống đối với các chó riêng. Tỷ lệ phần trăm hiệu lực theo nhóm điều trị được liệt kê trong bảng 114.

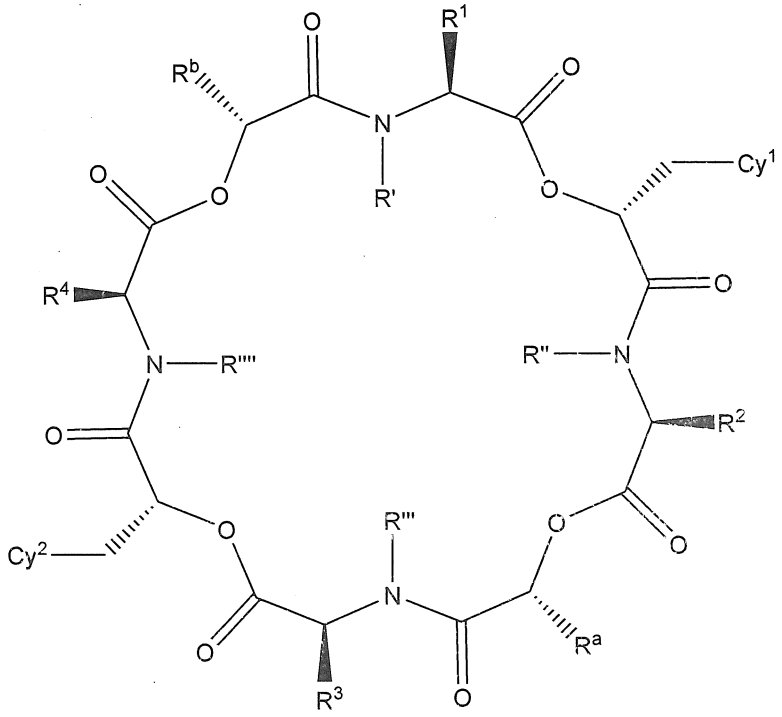
Trong nghiên cứu #1, các hợp chất theo sáng chế (@ 1,0 hoặc 2,5 mg/kg) được dùng qua đường miệng (trong dung dịch) kết hợp với ivermectin (@ 6 μg/kg) trong năm liều hằng tháng, tạo ra hiệu lực 100% trị bệnh nhiễm thể phân lập *R* của *Dirofilaria immitis*. Emodepsit tạo ra hiệu lực 98,8% khi được dùng theo cùng kiểu (trong dung dịch @ 2,5 mg/kg w/ 6 μg/kg ivermectin).

Trong nghiên cứu #2, hợp chất 7-18 theo sáng chế (@ 2,5 hoặc 0,5 mg/kg) được dùng qua đường miệng (trong dung dịch) lần lượt trong bốn hoặc năm liều, tạo ra hiệu lực 100% trị bệnh nhiễm thể phân lập *S* của *Dirofilaria immitis*.

Mặc dù sáng chế theo các phương án được ưu tiên đã được mô tả một cách chi tiết trên đây, cần phải hiểu rằng sáng chế được mô tả bởi các phương án này không bị giới hạn ở các chi tiết cụ thể nêu trong phần mô tả trên do có thể có nhiều biến thể hiển nhiên của các phương án này mà không vượt quá ý tưởng hoặc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của nó:



(I)

trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là aryl, vòng cacbon, heteroaryl hoặc dị vòng tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, *-O*-heteroaryl, *-S*-heteroaryl, *-O*-heteroxyclyl hoặc *-S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$;

R^5 và R^6 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, hoặc nhóm

$-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; hoặc R^5 và R^6 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra nhóm vòng có 3-6 nguyên tử cacbon;

R', R'', R''' và R'''' độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^a và R^b độc lập là hydro, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3haloalkyl; và

(a) R^1 và R^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^3 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(b) R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^2 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(c) R^1 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^2 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(d) R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^1 và R^3 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(e) R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^1 và R^4 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl; hoặc

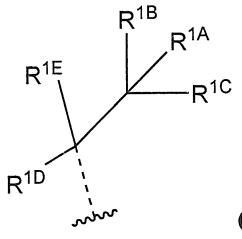
(f) R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và R^1 và R^2 độc lập với nhau là C_1-C_8 alkyl.

2. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R^1 và R^3 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng halogen.

3. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R^2 và R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng halogen.

4. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 2 hoặc 3, trong đó halogen là flo.

5. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R^1, R^2, R^3 và R^4 là G-1:



G-1;

trong đó R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro, halogen, C_{1-3}alkyl, hoặc C_{1-3}haloalkyl.

6. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 5, trong đó:

R^{1A} là flo hoặc triflometyl, R^{1B} và R^{1C} độc lập là hydro hoặc metyl; và

R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro hoặc metyl .

7. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 6, trong đó R^{1A} là flo; và R^{1D} và R^{1E} là hydro.

8. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 6, trong đó:

R^{1A} là flo; R^{1B} và R^{1C} là metyl; và

R^{1D} và R^{1E} độc lập là hydro hoặc flo.

9. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R^1, R^2, R^3 và R^4 độc lập là CH_2F, CHF_2, CF_3.

10. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2-3 và 5-9, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bởi halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R_5R_6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -*O*-heteroaryl, -*S*-heteroaryl, -*O*-heteroxyclyl hoặc -*S*-heteroxyclyl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R_5R_6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$.

11. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 10, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh, trong đó phenyl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc sáu cạnh này độc lập được thế bởi halogen, -CN, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, $R^5R^6NC(O)$- hoặc heteroxyclyl.

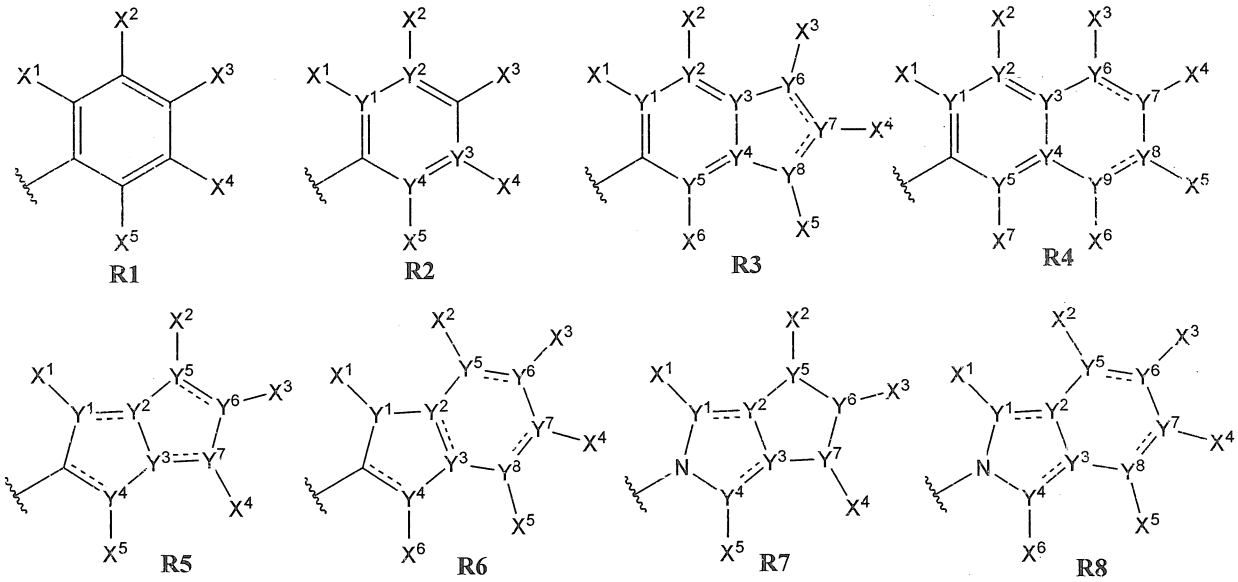
12. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 11, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl 6 cạnh được thế bởi *t*-butyl, xyclohexyl, heteroxyclyl, flo, triflometyl, triflometoxy hoặc xyano.

13. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 12, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, heteroaryl hoặc pyridinyl có 5 cạnh được thế bởi pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrazolyl hoặc -*S*-tetrazolyl.

14. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 11, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl, thienyl, oxazolyl, isothiazolyl, 1,3-4-thiadazolyl, pyrazolyl,

furyl, imidazolyl, pyrolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc tetrazinyl tùy ý được thế một cách độc lập bởi $R^5R^6NC(O)$-, trong đó R^5 và R^6 độc lập là hydro hoặc $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$, hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra amin vòng có 3-6 nguyên tử cacbon.

15. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là nhóm có công thức R1 đến R8:



trong đó Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8 và Y^9 độc lập với nhau là C, CH hoặc N; và X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN, $-NO_2$, xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế tiếp một cách độc lập bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, thioamido, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, SF_5, $R^5S(O)$-, $R^5S(O)_2$-, $R^5C(O)$-, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, $R^5OC(O)$-, $R^5C(O)O$-, $R^5C(O)NR^6$-, -CN và $-NO_2$.

16. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 15, trong đó X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy,

alkylthio, haloalkylthio, $R^5R^6NC(O)$-, $R^5R^6NC(O)NR^5$-, thioamido, amino, alkylamino hoặc dialkylamino.

17. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 15, trong đó X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, hoặc haloalkynyl.

18. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 15, trong đó X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *tert*-butyl, CF_3, $-CH_2CF_3$, $-CHFCF_3$ hoặc CF_2CF_3.

19. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 15, trong đó X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 và X^7 độc lập là hydro, hydroxy, metoxy, triflometoxy, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCF_3$, $-OCF_2CF_3$, metylthio, triflometylthio, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCF_3$ hoặc $-SCF_2CF_3$.

20. Chế phẩm dùng trong thú y có tác dụng trừ giun sán chứa hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của nó, kết hợp với chất mang được chấp nhận dùng trong thú y.

21. Chế phẩm dùng trong thú y có tác dụng trừ giun sán chứa hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của nó, kết hợp với hoạt chất thứ hai có tác dụng diệt ký sinh trùng và chất mang được chấp nhận dùng trong thú y.

22. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl.

23. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 22, trong đó R^a và R^b là metyl.

24. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 1, trong đó R', R'', R''' và R'''' độc lập là C_1-C_3alkyl.

25. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 24, trong đó R', R'', R''' và R'''' là metyl.

26. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 11, trong đó:

Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bằng alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkylthio hoặc xyano;

R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R', R'', R''' và R'''' độc lập là C_1-C_3alkyl; và

(a) mỗi R^1 và R^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và

mỗi R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(b) mỗi R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(c) mỗi R^1 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(d) mỗi R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(e) mỗi R^2 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^1 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl; hoặc

(f) mỗi R^3 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^1 và R^2 độc lập là C_1-C_8 alkyl.

27. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 26, trong đó (b) mỗi R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl.

28. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 26, trong đó (a) mỗi R^2 và R^4 độc lập là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo; và mỗi R^1 và R^3 độc lập là C_1-C_8 alkyl.

29. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 27, trong đó mỗi R^1 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

30. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 28, trong đó mỗi R^2 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl.

31. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 27, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bằng *t*-butyl, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano, hoặc morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl.

32. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 28, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bằng *t*-butyl, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano, hoặc morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl.

33. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 29, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bằng *t*-butyl, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano, morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl.

34. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 30, trong đó Cy^1 và Cy^2 độc lập là phenyl được thế bằng *t*-butyl, flo, triflometyl, triflometoxy, xyano, morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl.

35. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 31, trong đó:

mỗi R^a và R^b là metyl; và

R', R'', R''' và R'''' là metyl.

36. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 32, trong đó:

mỗi R^a và R^b là metyl; và

mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

37. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 33, trong đó:

mỗi R^a và R^b là metyl; và

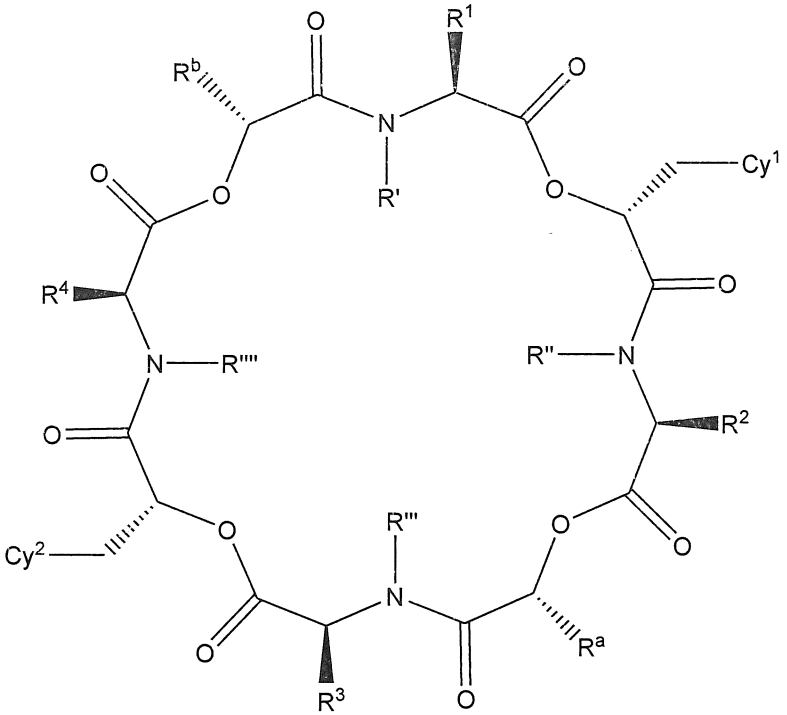
R', R'', R''' và R'''' là metyl.

38. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán theo điểm 34, trong đó:

mỗi R^a và R^b là metyl; và

mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl.

39. Hợp chất depsipeptit vòng có tác dụng trừ giun sán có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc dùng trong thú y của



nó:

(I)

trong đó:

mỗi R^1 và R^3 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và R^2 và R^4 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl; hoặc

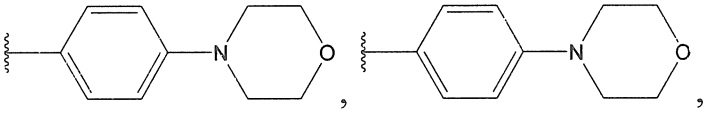
mỗi R^2 và R^4 là $-CH_2CF(CH_3)_2$; và R^1 và R^3 độc lập là 2-metylpropyl hoặc 2,2-dimetylpropyl;

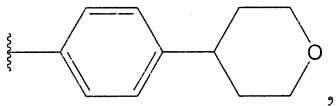
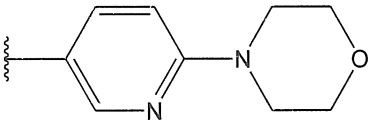
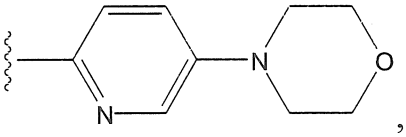
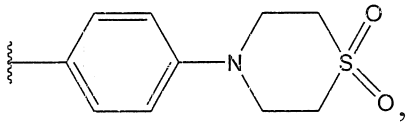
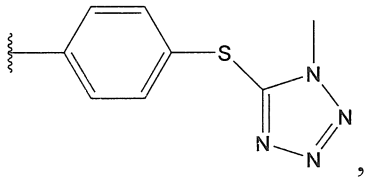
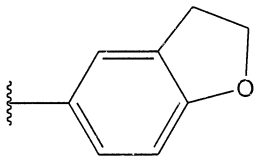
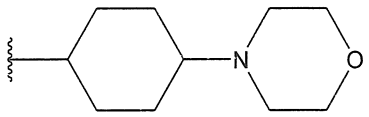
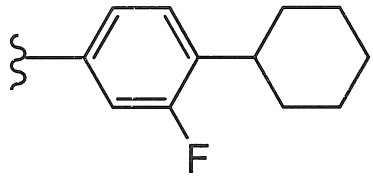
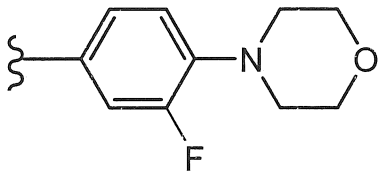
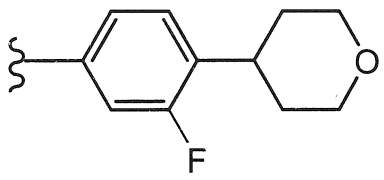
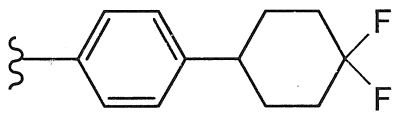
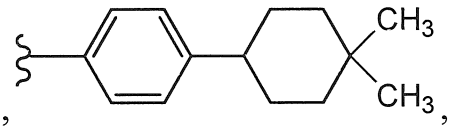
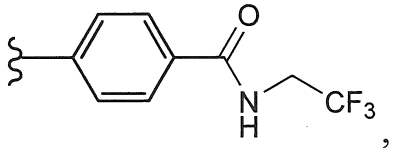
mỗi R^a và R^b là metyl;

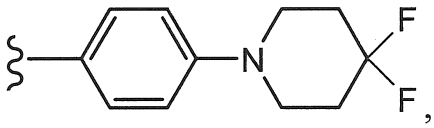
mỗi R', R'', R''' và R'''' là metyl; và

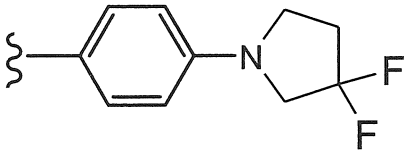
Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

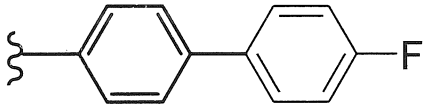
para-flophenyl, *para*-triflometoxyphenyl, *para*-triflometylphenyl, 3,4,5-triflophenyl, *para*-iodophenyl, *para*-bromophenyl, *p*-nitrophenyl, *p-tert*-butylphenyl, *para*-SF_5-phenyl, *para*-aminophenyl,

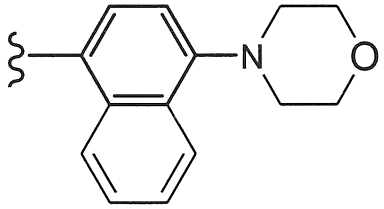

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,


,


và


.