



(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)



1-0034034

(51)⁷ C07D 403/12; A61K 31/41; A61K 31/4155; A61K 31/4192; A61K 31/4196; A61K 31/422; C07D 413/12; A61K 31/4439; A61K 31/506; C07D 401/12; C07D 403/14; C07D 405/12; A61K 31/4025; A61K 31/427 (13) B

(21) 1-2018-03710

(22) 22/02/2017

(86) PCT/EP2017/053967 22/02/2017

(87) WO 2017/144483 31/08/2017

(30) 16157679.8 26/02/2016 EP

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/02/2019 371A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

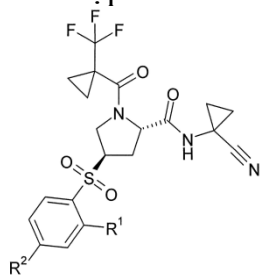
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

(72) HAAP, Wolfgang (DE); KUHN, Bernd (CH); LUEBBERS, Thomas (DE); PETERS, Jens-Uwe (DE).

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

(54) HỢP CHẤT PYROLIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I),

trong đó R¹ và R² được xác định như trong phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể là các hợp chất là chất ức chế ưu tiên của xystein proteaza cathepsin, cụ thể là của xystein proteaza cathepsin S.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cathepsin ở động vật có vú là các enzym proteaza loại xystein liên quan đến các bước chủ chốt trong sự kiện sinh học và bệnh lý. Cathepsin được coi là thuốc dễ dùng chính do nó có khả năng ức chế hoạt tính enzym với các phân tử nhỏ và do đó đáng quan tâm trong ngành công nghiệp dược phẩm (Bromme, D. (2001), 'Papain-like cysteine proteases', Curr Protoc Protein Sci, Chapter 21, Unit 21 2; Roberts, R. (2005), 'Lysosomal cysteine proteases: structure, function and inhibition of cathepsins', Drug News Perspect, 18 (10), 605-14).

Cathepsin S được biểu hiện chủ yếu trong các tế bào trình diện kháng nguyên như các đại thực bào và các tế bào sợi nhánh và các tế bào cơ trơn. (Hsing, L. C. and Rudensky, A. Y. (2005), 'The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation', Immunol Rev, 207, 229-41; Rudensky, A. and Beers, C. (2006), 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', Ernst Schering Res Found Workshop, (56), 81-95). Trong khi Cathepsin S chỉ được biểu hiện yếu trong mô động mạch thường, sự điều hòa tăng mạnh được thấy ở các động mạch bị xơ vữa động mạch (Liu, J., et al. (2006), 'Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes', Atherosclerosis, 186 (2), 411-9; Sukhova, G. K., et al. (1998), 'Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells', J Clin Invest, 102 (3), 576-83).

Các số liệu tiền lâm sàng gợi ý rằng chức năng của Cathepsin S mang tính quyết định đối với bệnh xơ vữa động mạch do chuột nhắt thiếu Cathepsin S có kiểu hình xơ vữa động mạch giảm khi được thử nghiệm trong các mô hình chuột nhắt thích hợp. Ở các con chuột nhắt thiếu LDL-Rec giảm sự tích tụ lipid, hiện tượng phá vỡ sợi elastin và viêm động mạch mạn tính được báo cáo. Ở chuột nhắt thiếu APO E, sự giảm đáng kể các sự kiện vỡ mảng xơ vữa cấp tính được báo cáo. Khi bệnh thận mạn tính được

đưa vào chuột nhất thiếu CatS/In APO-E, sự giảm mạnh hiện tượng canxi hóa tăng dần được thấy chủ yếu ở hoạt tính chống xơ vữa động mạch ở động mạch và van tim (Aikawa, E., et al. (2009), 'Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease', *Circulation*, 119 (13), 1785-94; de Nooijer, R., et al. (2009), 'Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29 (2), 188-94; Rodgers, K. J., et al. (2006), 'Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 (4), 851-6; Sukhova, G. K., et al. (2003), 'Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice', *J Clin Invest*, 111 (6), 897-906). Điều này đề xuất chất ức chế tiềm năng của Cathepsin S làm ổn định mảng xơ vữa động mạch bằng cách làm giảm sự phá vỡ cơ chất ngoại bào, bằng cách làm giảm trạng thái tiền viêm và bằng cách làm giảm hiện tượng canxi hóa tăng dần và tiếp đó là các biểu hiện lâm sàng của nó.

Những kiểu hình đã được mô tả trong các mô hình bệnh xơ vữa động mạch này phù hợp với các chức năng tế bào đã biết của Cathepsin S. Thứ nhất, Cathepsin S có liên quan đến sự phân rã của cơ chất ngoại bào mà làm ổn định mảng xơ vữa. Cụ thể là, Cathepsin S có hoạt tính phân giải elastin công hiệu và có thể tạo ra hoạt tính này ở độ pH trung tính, đặc điểm phân biệt Cathepsin S với tất cả các Cathepsin khác. Thứ hai, Cathepsin S là proteaza chính liên quan đến quá trình xử lý kháng nguyên, cụ thể là phân tách chuỗi không biến thể trong tế bào trình diện kháng nguyên, dẫn đến việc làm giảm vai trò của tế bào T vào việc gây viêm mạn tính mô xơ vữa động mạch. Sự gia tăng viêm còn dẫn đến sự phá hủy mô oxy hóa và phân giải protein và sau đó là sự mất ổn định mảng xơ vữa (Cheng, X. W., et al. (2004), 'Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries', *Am J Pathol*, 164 (1), 243-51; Driessen, C., et al. (1999), 'Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells', *J Cell Biol*, 147 (4), 775-90; Rudensky, A. and Beers, C. (2006), 'Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation', *Ernst Schering Res Found Workshop*, (56), 81-95).

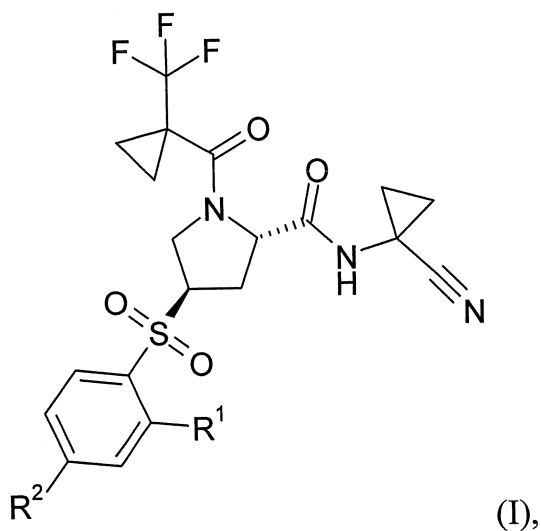
Tính chất kháng viêm và chống phân giải elastin của chất ức chế Cat S khiến cho nó cũng là mục tiêu nổi bật đối với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Williams, A. S., et

al. (2009), 'Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation', *Pulm Pharmacol Ther*, 22 (1), 27-32). Hơn nữa, do các chức năng ngoại bào của nó trong phân rã cơ chất, việc ức chế cathepsin S sẽ tác động đến việc hình thành lớp áo trong và hình thành mạch (Burns-Kurtis, C. L., et al. (2004), 'Cathepsin S expression is up-regulated following balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit', *Cardiovasc Res*, 62 (3), 610-20; Cheng, X. W., et al. (2004), 'Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries', *Am J Pathol*, 164 (1), 243-51; Shi, G. P., et al. (2003), 'Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth', *Circ Res*, 92 (5), 493-500; Wang, B., et al. (2006), 'Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors', *J Biol Chem*, 281 (9), 6020-9). Do đó, chất ức chế của Cathepsin S có thể hữu ích trong một vài thiết lập bệnh khác nhau.

Cathepsin S cũng có vai trò trong việc làm giảm sự phát triển khối u và sự xâm chiếm của tế bào khối u như được mô tả trong Roberta E. Burden in *Clin Cancer Res* 2009;15(19). Ngoài ra, chuột nhắt bất hoạt Cathepsin S đã cắt bỏ thận cho thấy sự giảm đáng kể hiện tượng canxi hóa động mạch khi so với chuột nhắt loại đại đã cắt bỏ thận. Điều này chỉ ra rằng việc ức chế Cathepsin S có thể có tác dụng có lợi đến việc làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (Elena Aikawa, *Circulation*, 2009, 1785-1794).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



trong đó:

R¹ là hydro, alkyl, haloalkyl, halogen hoặc triazolyl; và

R² là (halo)(oxy)pyridinyl, (alkyl)(oxy)pyridinyl, (alkyl)(haloalkyl)pyrazolyl, haloalkoxyphenyl, alkoxyphenyl, xycloalkyloxyphenyl, xycloalkyloxy, alkyltetrazolyl, triazolyl, alkyltriazolyl, dialkyltriazolyl, halotriazolyl, haloalkylpyrazolyl, formylphenyl, aminopyrimidinyl, xyanophenyl, (alkoxy)(dihalo)phenyl, hydroxyalkylphenyl, benzo[1,3]dioxolyl, dialkylthiazolyl, alkylthiazolyl, alkoxyrimidinyl, dialkylisoxazolyl hoặc (halo)(haloalkyl)triazolyl;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế ưu tiên của xystein proteaza Cathepsin (Cat), cụ thể là Cathepsin S và do đó có tác dụng để điều trị các bệnh chuyển hóa như bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính và bệnh thận do tiểu đường. Ngoài ra, các bệnh sinh ra do miễn dịch như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Sjorgen, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh đau thần kinh, bệnh tiểu đường typ I, bệnh hen và dị ứng và bệnh miễn dịch liên quan đến da là các bệnh thích hợp cần được điều trị bằng chất ức chế cathepsin S.

Các mục đích của sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và chính các muối nêu trên của chúng và việc sử dụng chúng làm hoạt chất có tác dụng điều trị, quy trình điều chế các hợp chất này, các chất trung gian, dược phẩm, các thuốc chứa các hợp chất này, các muối được dụng của chúng, sử dụng các hợp chất và các muối này để phòng ngừa và/hoặc chữa trị các bệnh, đặc biệt là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính và bệnh thận do tiểu đường, và sử dụng các hợp chất và các muối này để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính và bệnh thận do tiểu đường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, đặc biệt là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và đặc biệt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các chất đồng phân của pentyl, các chất đồng phân của hexyl, các chất đồng phân của heptyl và các chất đồng phân của octyl, đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl, đặc biệt hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert.-butyl và isopentyl. Một ví dụ đặc biệt về alkyl là metyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ vòng xycloalkyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon và đặc biệt là vòng xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Một ví dụ đặc biệt về “xycloalkyl” là xyclopropyl.

Thuật ngữ “oxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -O-.

Như một ngoại lệ, “(oxy)pyridinyl” dùng để chỉ py⁺-O⁻, trong đó: py là pyridin.

Thuật ngữ “alkoxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm có công thức alkyl-O-, trong đó thuật ngữ “alkyl” có nghĩa được nêu trước đây, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy. “Alkoxy” đặc biệt là metoxy và etoxy, và cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ “xycloalkyloxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm có công thức xycloalkyl-O-, trong đó thuật ngữ “xycloalkyl” có nghĩa được nêu trước đây. Xycloalkyloxy đặc biệt là xyclopropyloxy.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và đặc biệt là flo, clo hoặc brom, đặc biệt hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ sự thay thế của nhóm đã nêu bằng ít nhất một halogen, đặc biệt là được thế bằng một đến năm halogen, đặc biệt

là một đến bốn halogen, tức là, một, hai, ba hoặc bốn halogen. “Halogen” đặc biệt là clo.

Thuật ngữ “haloalkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một halogen, đặc biệt là được thế bằng một đến năm halogen, cụ thể là một đến ba halogen. “Haloalkyl” cụ thể là triflometyl và diflometyl, đặc biệt là triflometyl.

Thuật ngữ “haloalkoxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkoxy được thế bằng ít nhất một halogen, đặc biệt là được thế bằng một đến năm halogen, đặc biệt là một đến ba halogen. “Haloalkoxy” cụ thể là triflometoxy.

Thuật ngữ “hydroxyl” và “hydroxy”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để nhóm -OH.

Thuật ngữ “carbonyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “formyl”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm -CH(O).

Thuật ngữ “amino”, đứng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm amino bậc một (-NH₂), nhóm amino bậc hai (-NH-), hoặc nhóm amino bậc ba (-N-).

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả và các đặc tính sinh học của bazơ tự do và axit tự do, mà không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, đặc biệt là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm

amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dùng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit brom hydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

"Este được dùng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este sinh lý dụng và dễ chuyển hóa, như các este metoxymetyl, các este metylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các chất tương đương sinh lý dụng bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este dễ chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng có một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" theo T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định bằng cách áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 2-trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxybenzyloxycarbonyl (Moz).

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

Thuật ngữ “nguyên tử cacbon không đối xứng” nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn phân tử thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình “R” hoặc “S”.

Sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I) trong đó: R^1 là alkyl, haloalkyl hoặc halogen;

Hợp chất có công thức (I) trong đó: R^1 là methyl, triflometyl hoặc clo;

Hợp chất có công thức (I) trong đó: R^2 là (alkyl)(haloalkyl)pyrazolyl, alkyltetrazolyl, triazolyl, alkyltriazolyl, dialkyltriazolyl, halotriazolyl, haloalkylpyrazolyl, dialkylthiazolyl, alkylthiazolyl hoặc dialkylisoxazolyl;

Hợp chất có công thức (I) trong đó: R^2 là (methyl)(triflometyl)pyrazolyl, methyltetrazolyl, triazolyl, methyltriazolyl, dimethyltriazolyl, clotriazolyl, triflometylpyrazolyl, diflometylpyrazolyl, dimethylthiazolyl, methylthiazolyl hoặc dimethylisoxazolyl;

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-clo-1-oxy-pyridin-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-methyl-1-oxy-pyridin-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-methyl-5-triflometyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-triflometoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-etoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-xyclopropoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-xyclobutoxy-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-2H-tetrazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-tetrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2,4-di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-(triflometoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-xyclobutoxyphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(3-metyl-2'-(triflometoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-3-triflometyl-pyrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflometyl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-formyl-3-metyl-biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-clo-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflometyl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-formylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-etoxybiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-etoxy-3-metyl-biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2'-xyano-3-metyl-biphenyl-4-ylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-etoxy-4',5'-diflo-3-metyl-biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-(hydroxymetyl)-biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2,2-Diflo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-4-[2-triflometyl-4-(4-triflometyl-pyrazol-1-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2,4-dimetyl-thiazol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2-metylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]Triazol-2-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]triazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-Diflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-2-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-4-[2-triflometyl-4-(3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-(hydroxymetyl)-3-metylphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(2-metylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-thiazol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-tetrazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2R,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-metyl-3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic; và

(2S,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-5-triflometyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-2H-tetrazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-tetrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-3-triflometyl-pyrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflometyl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyano-xyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-clo-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyano-xyclopropyl)-4-(4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflometyl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl) pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyano-xyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl) pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-4-[2-triflometyl-4-(4-triflometyl-pyrazol-1-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2,4-dimetyl-thiazol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]Triazol-2-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-Diflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-2-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-4-[2-triflometyl-4-(3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(2-metylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-thiazol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(1-xyano-xcyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-tetrazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xcyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic;

(2S,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit;

(2R,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit; và

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-metyl-3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này là (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-2-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong đơn sáng chế:

AcOEt: Etyl axetat;

ACN: Axetonitril;

boc: *tert*-Butyloxycarbonyl

BOP: Benzotriazolyl-N-oxy-tris(dimetylamino)-phosphoni hexaflophosphat;

BOP-Cl: Clorua của axit bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic;

Cbz: Carbobenzyloxy

CDI: 1,1'-Carbonyldiimidazol;

DCM : Diclometan;

DIEA: Diisopropyl etyl amin;

DMAP: 4-dimetylamino-pyridin;

DMF: N,N-dimetylformamit;

EDCI: N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etyl-carbodiimit hydroclorua;

EtOAc: Etyl axetat;

Fmoc: 9-Fluorenylmetyloxycarbonyl

h: giờ;

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat;

HOBT: 1-hydroxybenzotriazol;

Bazơ Hunig: Etyl-diisopropyl-amin;

mCPBA hoặc MCPBA: axit meta-cloperoxybenzoic;

MeOH: Metanol;

Mes-Cl: Mesyl clorua;

min: phút;

Na₂SO₄: Natri sulfat;

Nos-Cl: 3-Nitrobenzensulfonyl clorua;

Pd₂(dba)₃: Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi;

PyBOP: Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinphosphoni hexaflophosphat;

TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni terafloborat;

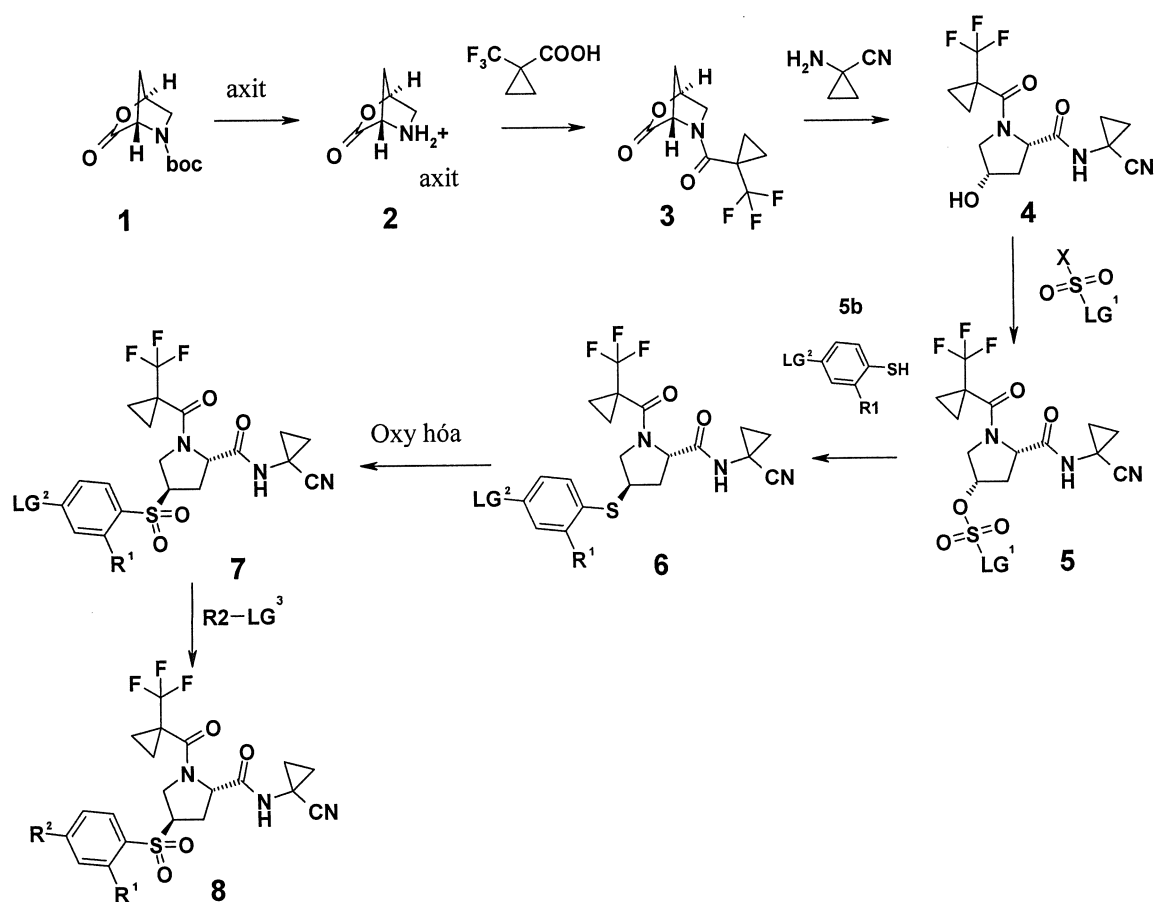
THF: Tetrahydrofuran;

TFA: Axit trifloaxetic; và

Tos-Cl: Toluen-4-sulfonyl clorua.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các quy trình đã biết hoặc theo các quy trình như được mô tả trong các sơ đồ 1 và 2 dưới đây.

Sơ đồ 1

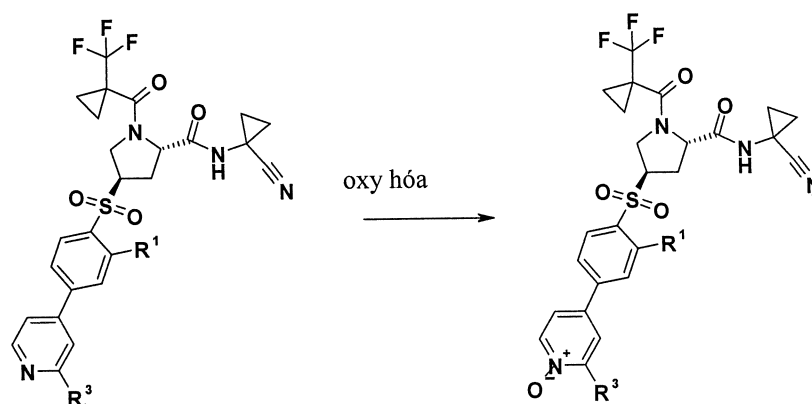


Các định nghĩa: a) Axit: chẳng hạn axit metan sulfonic, axit phenyl sulfonic, axit triflometyl sulfonic, HCl, HBr, axit sulfuric, TFA, axit formic; b) X: OH, Cl, O-SO₂-LG¹; c) LG¹: Nhóm rời chuyển như phenyl, metyl, etyl, 3-nitrophenyl, 4-metylphenyl, 4-bromophenyl, triflometyl; d) LG²: F, Cl, Br, I, B(OH)₂, B(OR³)₂; e) R¹ như được định nghĩa ở trên; f) R³: Metyl, etyl hoặc cả hai nhóm R³ cùng với nguyên tử oxy và bo mà chúng gắn vào tạo thành vòng như 4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan; g) Oxy hóa: Oxy hóa được thực hiện với một trong số các tác nhân oxy hóa đã biết trong lĩnh vực như hydro peroxit hoặc các phức kim loại của hydro peroxit, oxon hoặc mCPBA; h) R² như được định nghĩa ở trên; i) LG³: H, B(OH)₂, B(OR³)₂, Br hoặc I.

Hợp chất được bảo vệ bằng Boc 1 được khử bảo vệ bằng axit thích hợp như TFA, HCl, axit formic, axit sulfuric v.v. sau khi kết tinh tạo ra muối có công thức 2. Phản ứng của muối có công thức 2 với axit 1-triflometyl-xyclopropanecarboxylic với sự có mặt của bazơ như trietyl amin, bazơ Hunig hoặc N-metyl morpholin và chất phản ứng kết hợp amit thích hợp như HATU, PyBop, TBTU, CDI, EDCI, BOP hoặc Bop-Cl tạo ra amit 3. Theo cách khác, hợp chất có công thức 2 được cho phản ứng với axit 1-

triflometyl-xyclopropancoxylic với sự có mặt của oxalyl clorua, thionyl clorua, phosphoryl clorua, phosgen hoặc triphosgen chẳng hạn tạo ra amit 3. Do đó, việc mở vòng của lactam 3 bằng 1-amino-xyclopropancarbonitril hoặc các muối, chẳng hạn muối hydroclorua, được làm thích ứng với sự có mặt của một bazơ thích hợp như chẳng hạn bazơ Hunig, trietyl amin, natri 2-ethylhexanoat, pyridin hoặc lutidin ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 30°C đến 80°C tạo ra rượu có công thức 4. Phản ứng của rượu có công thức 4 với dẫn xuất sulfonylclorua như metan sulfonylclorua, phenyl sulfonylclorua, tosylclorua, nosylclorua, brosylclorua hoặc anhydridua như anhydrit triflic để tạo ra hợp chất có công thức 5. Thioete 6 thu được bằng cách cho sulfonat 5 phản ứng với thiophenol 5b với sự có mặt của một bazơ thích hợp như bazơ Hunig, trietyl amin, pyridin, lutidin, Na₂CO₃, K₂CO₃ hoặc Cs₂CO₃. Sau đó oxy hóa thioete 6 với nguồn peroxit như hydro peroxit, mCPBA, oxon hoặc các phức kim loại của hydro peroxit như hệ MoO₂Cl₂/H₂O₂ hoặc Na_xW_yO_z/H₂O₂ tạo ra sulfon 7. Hợp chất 7 hoặc có thể được cho phản ứng trực tiếp với các hợp chất dị vòng theo kiểu S_NAr với sự có mặt của bazơ như bazơ Hunig, trietyl amin, pyridin, lutidin, Na₂CO₃, K₂CO₃ hoặc Cs₂CO₃ hoặc thông qua phản ứng Suzuki với các axit boronic hoặc các este của nó bằng cách sử dụng các chất xúc tác kim loại và các bazơ đã biết trong lĩnh vực như chẳng hạn Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃ hoặc nguồn Pd với phối tử phosphin tạo ra các hợp chất cuối cùng 8.

Sơ đồ 2

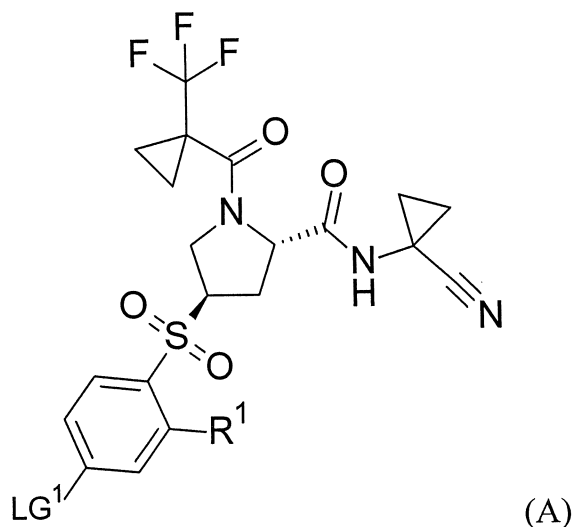


Các định nghĩa: a) R¹ như được định nghĩa ở trên; b) R³: metyl, clo.

Bước oxy hóa của các dẫn xuất pyridin thành N-oxit tương ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng oxy hóa như hydro peroxit, mCPBA hoặc oxon.

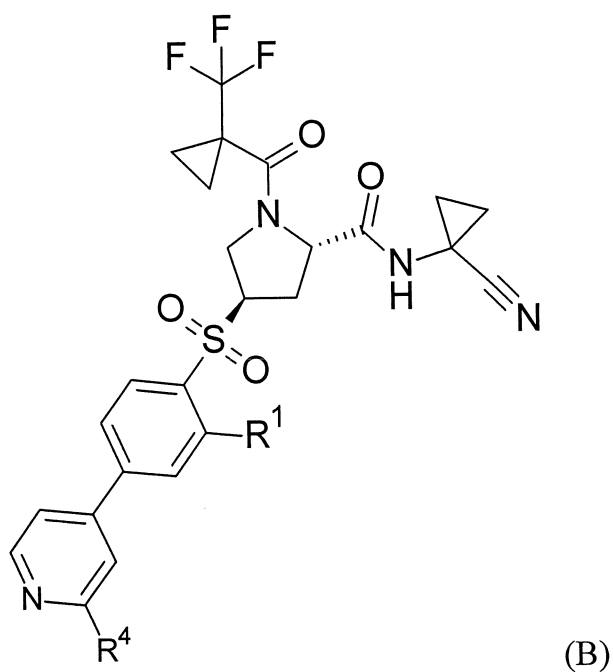
Như vậy, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó quy trình này bao gồm:

(a) Phản ứng của hợp chất có công thức (A)



với sự có mặt của hợp chất có công thức R²-LG² trong đó: R¹ và R² là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và trong đó: LG¹ là F, Cl, Br, I, B(OH)₂ hoặc B(OR³)₂, LG² là H, B(OH)₂, B(OR³)₂, Br hoặc I và mỗi R³ độc lập được chọn từ methyl, ethyl và cả hai R³ cùng với nguyên tử oxy và bo mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa bo hữu cơ; hoặc

(b) Phản ứng của hợp chất có công thức (B)



với sự có mặt của chất phản ứng oxy hóa, trong đó: R^1 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và R^4 là halogen hoặc alkyl.

Các ví dụ về các chất phản ứng oxy hóa chẳng hạn là hydro peroxit, mCPBA hoặc oxon.

4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan là một ví dụ về vòng chứa bo hữu cơ.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) khi được điều chế theo quy trình nêu trên.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất được phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược trợ có tác dụng điều trị bệnh, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế được phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được phối chế bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang sinh lý dụng, tức là các chất mang không độc cho đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng dùng y lý. Độ pH của dược phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) được phối chế trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH = 5. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) có tính vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng chế phẩm dạng rắn hoặc dạng vô định hình, dưới dạng chế phẩm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước.

Dược phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách phù hợp với thực tiễn y tế tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong bối cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng bệnh lý lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tủy mạch và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng khu trú, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh

mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cụ thể là bằng cách dùng trong dịch kính.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, viên nén, thuốc bột, viên nang, dung dịch, thể phân tán, hỗn dịch, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thường dùng trong dược phẩm, ví dụ, các chất pha loãng, chất mang, chất biến đổi độ pH, chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất có hoạt tính khác.

Dược phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các dược phẩm này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, tác nhân làm ẩm, chất bôi trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ, chất trợ chảy, chất trợ xử lý, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, chất pha loãng và chất phụ gia đã biết khác để tạo ra thuốc có vẻ ngoài ưa nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc hỗ trợ việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Như vậy, sáng chế còn đề cập đến:

Hợp chất có công thức (I) để dùng làm hoạt chất có tác dụng điều trị bệnh;

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang trợ có tác dụng điều trị bệnh;

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh vồng mạch do tiểu đường hoặc bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác;

Hợp chất có công thức (I) được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh vồng mạch do tiểu đường hoặc bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác; và

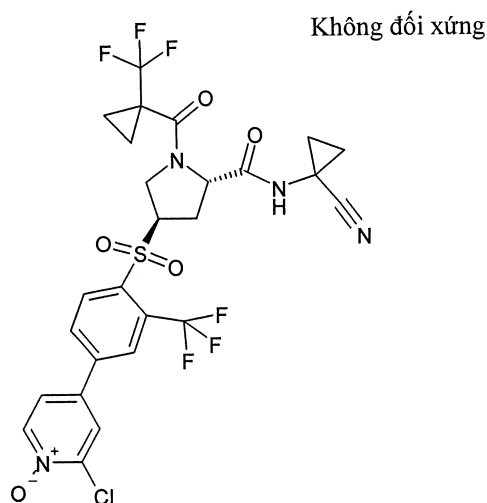
Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tiểu đường, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh phình động mạch chủ ở bụng, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh ung thư, làm giảm các trường hợp mắc bệnh tim mạch ở bệnh thận mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, bệnh vồng mạch do tiểu đường hoặc bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, trong đó phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau mà không có chức năng giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-clo-1-oxy-pyridin-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

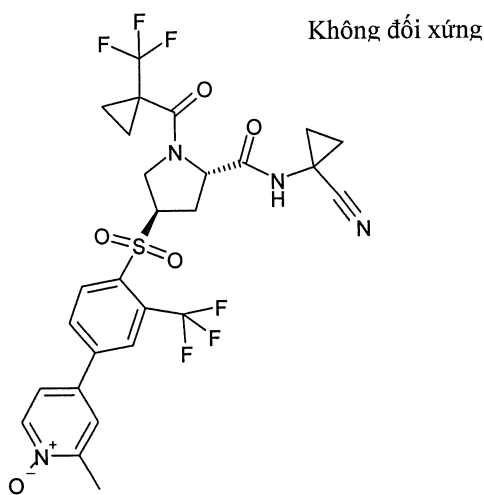


Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, CAS 1252637-43-6 (0,05g, 78,7 μ mol, đương lượng 1,00) được kết hợp với diclometan (1mL) tạo ra dung dịch không màu. Axit 3-clobenzoperoxoic (20,4mg, 118 μ mol, đương lượng 3 x 1,5 cứ sau mỗi 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 22°C và

được khuấy tổng cộng là 168 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (25mg; 50%). $m/z = 651,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 2

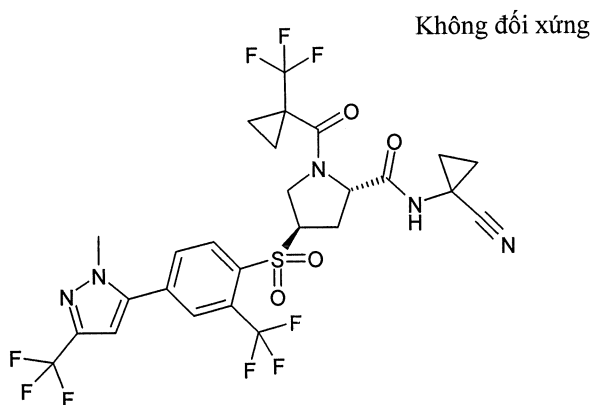
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-1-oxy-pyridin-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



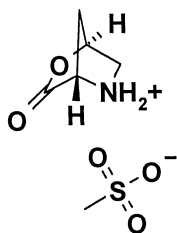
Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, CAS 1252637-46-9 (50mg, 81,4 μ mol, đương lượng 1,00) được kết hợp với diclometan (1mL) tạo ra dung dịch không màu. mCPBA (21,1mg, 122 μ mol, đương lượng 1,5) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 22°C và được khuấy tổng cộng là 20 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (40mg; 78%). $m/z = 631,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-5-triflometyl-2Hpyrazol-3-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic

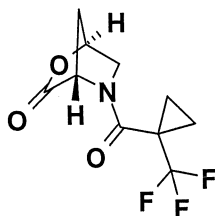


a) (1*S*,4*S*)-3-Oxo-2-oxa-5-azonia-bicyclo[2.2.1]heptan metansulfonat



tert-butyl este của axit (1*S*,4*S*)-3-oxo-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-5-carboxylic (100,0g, 469mmol) được hòa tan trong etyl axetat (970mL) và axit metansulfonic (43,5mL, 659mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 45°C. Huyền phù này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc, và chất kết tủa được rửa bằng etyl axetat (240mL) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (94,2g, 96%). $m/z = 113$ $[M-H]^+$.

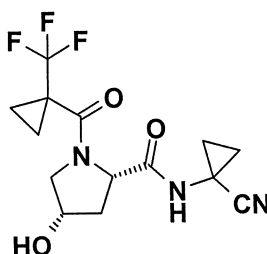
b) (1*S*,4*S*)-5-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan- 3-on



axit 1-triflometyl-xyclopropanecarboxylic (167,0g, 1084mmol) được tạo huyền phù trong toluen (500mL) và sau đó dimetylformamit (3,6mL, 47mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 2°C (bể đá) và dung dịch oxalyl clorua (90mL, 1037mmol) trong toluen (167mL) (trong 25 phút) được bổ sung từng giọt. Sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa, tiếp theo là 4 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C một lần nữa (bể đá khô/metanol) và bổ sung từ từ (1*S*,4*S*)-3-oxo-2-oxa-5-azonia-bixyclo[2.2.1]heptan metansulfonat (200g, 956mmol), tetrahydrofuran (330mL) và triethylamin (500mL, 3,59mol) vào, giữ nhiệt độ phản ứng dưới 5°C. Đặc biệt sau khi bổ sung triethylamin 50%, phản ứng này trở nên tỏa nhiệt mạnh và chủ yếu là làm lạnh hiệu quả. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trước khi nó được rót lên trên dung dịch axit xitric chứa nước (10% trong nước, 1,6L) và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 500mL). Các chất chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (500mL), làm khô trên Natri sulfat, và cô trong chân không. Sản phẩm thô (245g, dầu màu nâu) được hòa tan trong diclometan (330mL) trước khi bổ sung etyl axetat (130mL) và heptan (660mL) và diclometan được chưng cất một cách cẩn thận trong chân không. Sản phẩm này bắt đầu kết tinh. Huyền phù này được làm lạnh xuống 2°C (bể đá) và khuấy trong 1 giờ, trước khi nó được lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng etyl axetat/heptan 1:9 (thể tích/thể tích, 300mL) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu nhạt (219g, 92%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,17-1,25 (m, 1H), 1,30 (dd, *J* = 5,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 1,37-1,46 (m, 2H), 2,13 và 2,37 (AB, *J*_{AB} = 10,7 Hz, mỗi 1H), 3,63 và 3,73 (AB, *J*_{AB} = 12,1 Hz, mỗi 1H), 4,99 (s, 1H), 5,21 (s, 1H).

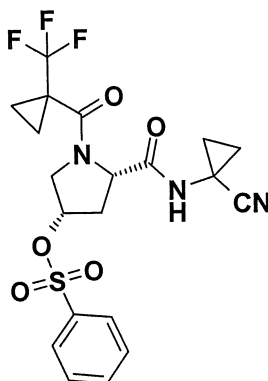
c) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2*S*,4*S*)-4-hydroxy-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



(1*S*,4*S*)-5-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-2-oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]heptan-3-on (220g, 883mmol), 1-amino-xyclopropancarbonitril hydroclorua (140g, 1,18mol) và natri 2-etylhexanoat (97%, 230g, 1,34mol) được hòa tan trong nước (1,32 L). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ 53°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung tetrahydrofuran (880mL) vào và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách bổ sung axit clohydric đặc (37% khối lượng/khối lượng, 47mL), tiếp theo là bổ sung natri clorua (440g) vào. Sau khi chiết bằng etyl axetat (1 x 1,4L, 3 x 550mL), các

chất chiết hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Natri sulfat và cô trong chân không. Ở thể tích khoảng 1,5L, sản phẩm này bắt đầu kết tinh khi bổ sung các tinh thể dạng hạt. Thể tích của huyền phù này được giảm tiếp xuống còn khoảng 500mL và làm lạnh xuống 2°C (bể đá). Sau khi khuấy trong 60 phút, các tinh thể được lọc ra, được rửa bằng etyl axetat/heptan 1:1 (thể tích/thể tích, 600mL) và heptan (300mL), và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng các tinh thể màu trắng đục (255,0g, 87%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,18-1,29 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,29 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,73 và 3,96 (ABX, $J_{AB} = 11,8$ Hz, $J_{AX} = 4,3$ Hz, $J_{BX} = 0$ Hz, mỗi 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,81 (brd, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

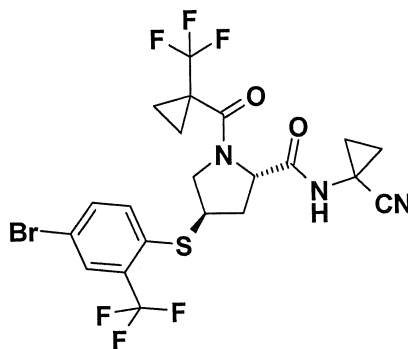
d)(3S,5S)-5-(1-xyano-xyclopropylcarbamoyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrrolidin-3-yl este của axit benzensulfonic



(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4S)-4-hydroxy-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100,0g, 301,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (500mL). Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 2°C (bể đá), sau đó bổ sung benzensulfonyl clorua (99%, 48mL, 370,5mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (98%, 2,0g, 16,0mmol), và trietylamin (75,0mL, 539mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 2°C (bể đá), bổ sung nước (150mL) và metanol (350mL) vào. Tetrahydrofuran được chưng cất một cách cẩn thận trong chân không (khoảng 500mL) và bổ sung từ từ nước (500mL) vào. Sau khi bổ sung 300mL nước, bước kết tinh được kích thích bằng cách bổ sung các tinh thể dạng hạt. Huyền phù tạo ra được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 2°C (bể đá) và được lọc. Chất rắn này được rửa bằng metanol/nước 1:2 (thể tích/thể tích, 300mL) và heptan (300mL) và làm khô trong chân không để tạo

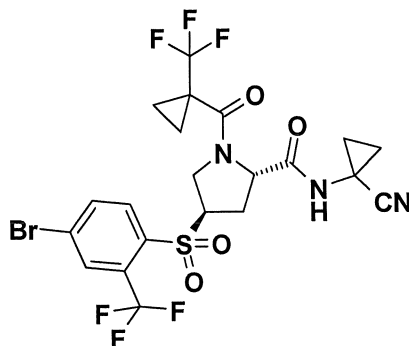
ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng các tinh thể màu trắng đục (140,8g, 99%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,06-1,27 (m, 4H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,44-1,54 (m, 2H), 2,26 (ddd, $J = 5,9$ Hz, 9,4 Hz, 14,2 Hz, 1H), 2,59 (ddd, $J = 3,8$ Hz, 3,8 Hz, 14,2 Hz, 1H), 3,90 và 4,03 (ABX, $J_{AB} = 12,5$ Hz, $J_{AX} = 4,0$ Hz, $J_{BX} = 5,2$ Hz, mỗi 1H), 4,57 (br d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,02-5,09 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 7,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

e) (1-cyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-bromo-2-triflometyl-phenylsulfanyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



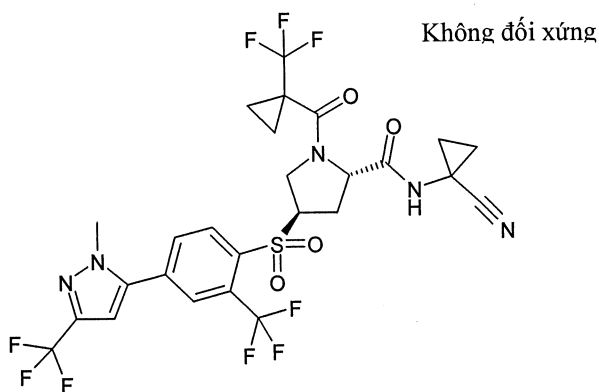
Ví dụ 3d) (7,03g, 14,9mmol, đương lượng 1,00) được hòa tan trong propionitril (80mL) và 4-bromo-2-triflometyl-benzenthion CAS 1208075-10-8 (5,75g, 22,4mmol, đương lượng 1,50) được bổ sung vào. Lúc đó, bổ sung cẩn thận triethylamin (3,02g, 4,16mL, 29,8mmol, đương lượng 2,00) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch nước Na_2CO_3 10%/AcOEt. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 120g, 0% đến 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (8,14g; 96%). $m/z = 571,9/570,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. (các chất đồng vị Br)

f) (1-cyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-bromo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 3e) (8,14g, 14,3mmol, đương lượng 1,00) được hòa tan trong Diclometan (50mL) và mCPBA (5,17g, 30,0mmol, đương lượng 2,10) được bổ sung một cách cẩn thận từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch nước Na₂CO₃ 10% và dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hòa. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và Na₂SO₃ trong 2 giờ, được lọc và làm bay hơi (lưu ý peroxit) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (8,6g; 100%). m/z = 602,0/604,0 [M+H]⁺. (Các chất đồng vị Br)

g) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-metyl-5-triflometyl-2Hpyrazol-3-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



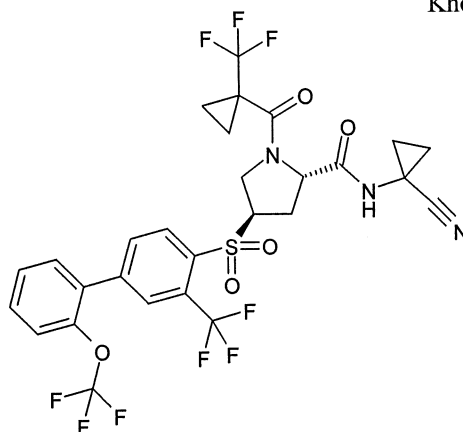
Ví dụ 3f) (500mg, 830μmol, đương lượng 1,00), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (275mg, 996μmol, đương lượng 1,20) và triphenylphosphin (43,5mg, 166μmol, đương lượng 0,20) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (6mL). Bổ sung Pd(OAc)₂ (18,6mg, 83,0μmol, đương lượng 0,10) và dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (1,5mL) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước HCl 0,1M (100mL) và được chiết bằng DCM. Lớp nước này được rửa bằng DCM (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không.

Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 20g, 0% đến 80% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (410mg; 74%). $m/z = 670,1169$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 4

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-triflometoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

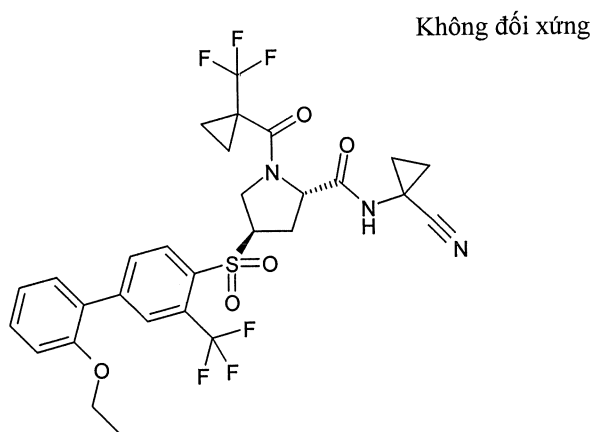
Không đối xứng



Ví dụ 3f) (50mg, 83,0 μ mol, đương lượng 1,00), axit 2-(triflometoxy)phenylboronic (20,5mg, 99,6 μ mol, đương lượng 1,20) và triphenylphosphin (4,35mg, 16,6 μ mol, đương lượng 0,20) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (1mL). Bổ sung $Pd(OAc)_2$ (1,86mg, 8,3 μ mol, đương lượng 0,10) và dung dịch nước 2M Na_2CO_3 (250 μ l) vào dung dịch này và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 8 giờ. Nguyên liệu thô này được lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (41mg; 72%). $m/z = 684,0$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

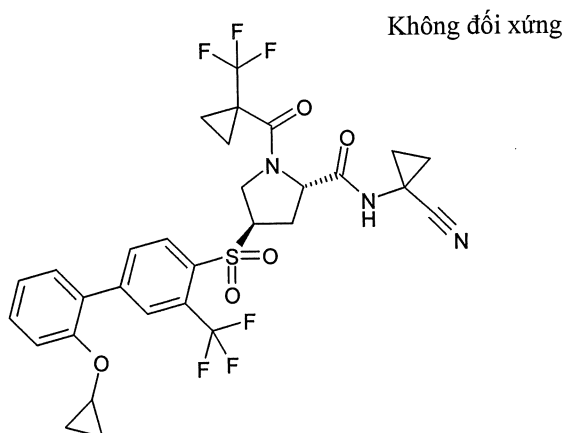
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-etoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 5 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 4 bắt đầu từ ví dụ 3f) và axit 2-etoxyphenylboronic để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (40mg; 75%). $m/z = 644,1[M+H]^+$.

Ví dụ 6

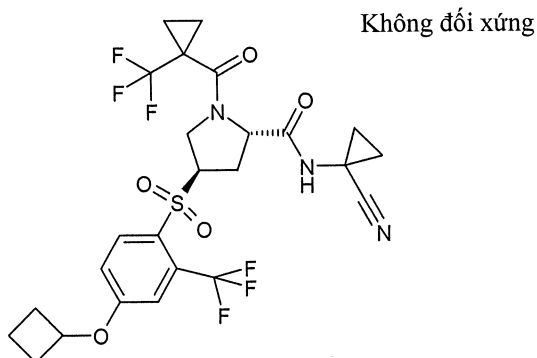
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2'-xyclopropoxy-3-triflometyl-biphenyl-4-sulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



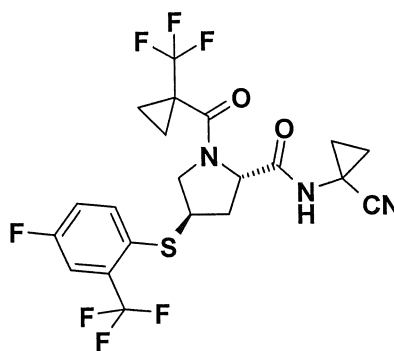
Ví dụ 6 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 4 bắt đầu từ ví dụ 3f) và axit 2-xyclopropoxyphenylboronic để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (39mg; 72%). $m/z = 656,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 7

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-xyclobutoxy-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic

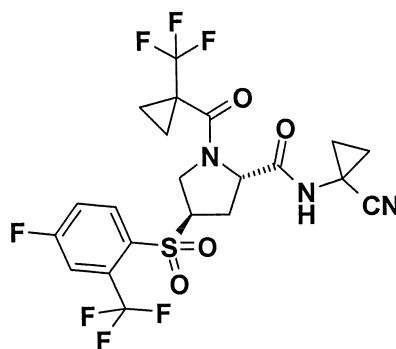


a) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-phenylsulfanyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trong bình bốn cổ dung tích 250mL, ví dụ 3d) (7g, 14,8mmol, đương lượng 1,00) và 4-flo-2-triflometyl-benzenthioi (CAS 1208077-00-2) (4,08g, 20,8mmol, đương lượng 1,40) đã được kết hợp với propionitril (70mL) tạo ra dung dịch màu vàng. Trietylamin (5,38mL, đương lượng 2,60) được bổ sung vào ở nhiệt độ 22°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào etylaxetat (300mL) và được chiết bằng dung dịch nước Na₂CO₃ 10% (2 x 100mL). Lớp nước này được chiết ngược bằng EtOAc (2 x 250mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (1 x 75mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 120 g, 20% đến 70% EtOAc trong heptan) để thu được hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (6,83g; 90%). m/z = 510,0 [M+H]⁺.

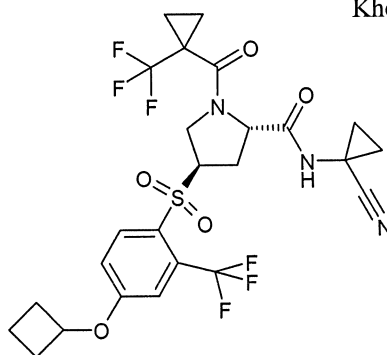
b)(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonfyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trong bình đáy tròn dung tích 250mL, ví dụ 7a) (5,85g, 11,5mmol, đương lượng 1,00) được kết hợp với diclometan (80mL) để tạo ra huyền phù màu trắng. Axit 3-cloperoxy-benzoic (5,15g, 29,9mmol, đương lượng 2,60) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ 22°C. Sau đó, axit 3-cloperoxybenzoic (991mg, 5,74mmol, đương lượng 0,5) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 72 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 200mL diclometan và được chiết bằng dung dịch nước Na₂CO₃ 10% (3 x 150mL). Lớp nước này được chiết ngược bằng diclometan (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hòa (4 x 100mL) → (thử nghiệm peroxit), nước muối (1 x 100mL), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6,36g; 100%). m/z = 542,3 [M+H]⁺. m/z = 540,3 [M-H]⁻.

c) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-xyclobutoxy-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic

Không đối xứng

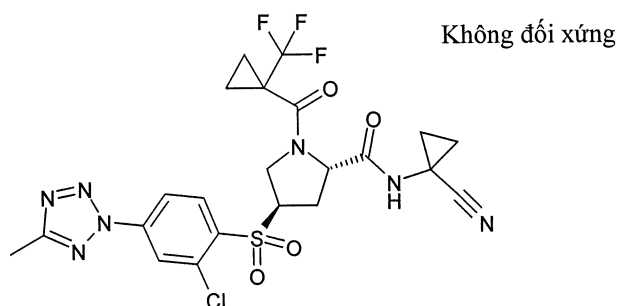


Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, ví dụ 7b) (100,0mg, 185μmol, đương lượng 1,00) được kết hợp với DMA (1,5mL) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Bổ sung xesi carbonat (72,2mg, 222μmol, đương lượng 1,20) và xyclobutanol (20,0mg, 21,7μl, 277μmol, đương lượng 1,5). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt

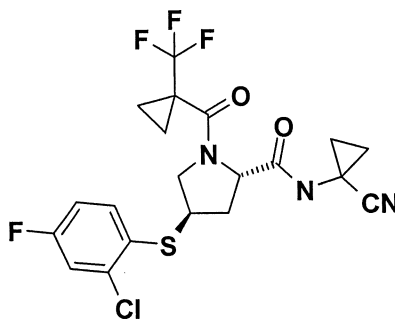
độ 25°C. Sau đó, bổ sung thêm xyclobutanol (13,3mg, 14,5µl, 185µmol, đương lượng 1,00) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu dạng vô định hình (31mg; 28%). $m/z = 592,3 [M-H]^-$.

Ví dụ 8

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-2H-tetrazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

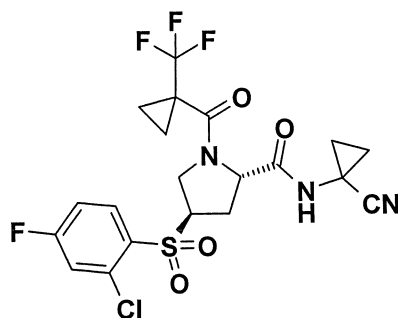


a) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2-clo-4-flo-phenylsulfanyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



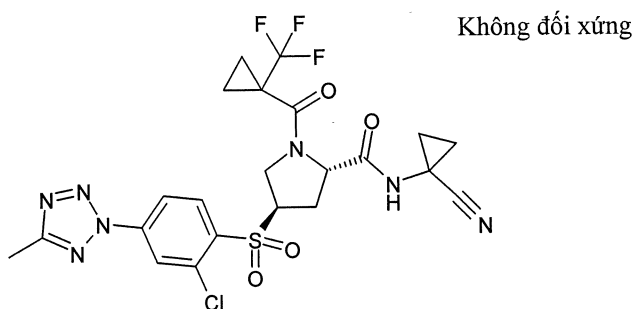
Ví dụ 8a) được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 7a) bắt đầu từ ví dụ 3d) và 2-clo-4-flo-benzenthioi để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng gồm không màu (6,35g; 96%). $m/z = 476,1 [M+H]^+$.

b) (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(2-clo-4-flo-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 8b) được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 7b) bắt đầu từ ví dụ 8a) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (6,55g; 97%). $m/z = 508,3$ $[M+H]^+$.

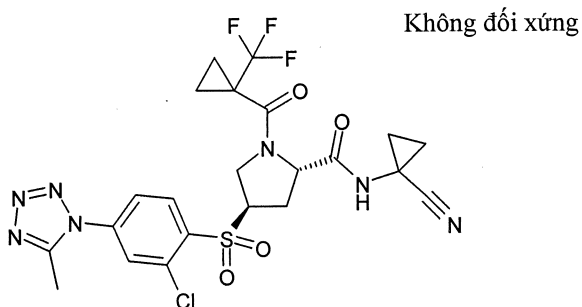
c) (2*S*,4*R*)-4-(2-clo-4-(5-metyl-2*H*-tetrazol-2-yl)phenylsulfonyl)-*N*-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, (2*S*,4*R*)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-*N*-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) (400mg, 788 μ mol, đương lượng 1,00) được kết hợp với DMA (5mL) tạo ra dung dịch không màu. 5-metyl-1*H*-tetrazol (132mg, 1,58mmol, đương lượng 2,00) và xesi carbonat (513mg, 1,58mmol, đương lượng 2,00) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 3 giờ. Sau đó, 5-metyl-1*H*-tetrazol (13,2mg, 0,158mmol, đương lượng 0,20) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1 lần), nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 20g, Heptan/AcOEt 2/1, 1/1, 1/2, 1/3) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu nhạt (183mg; 41%). $m/z = 572,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

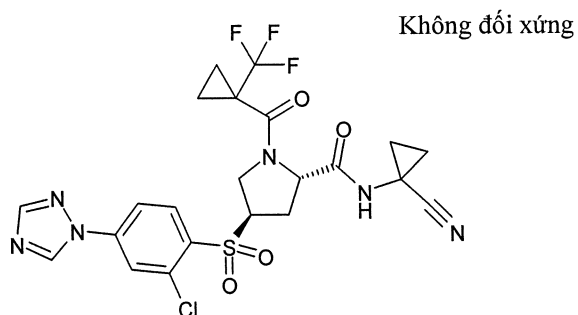
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-tetrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở Ví dụ 9 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 8 dưới dạng bột màu trắng (198mg; 44%). $m/z = 572,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 10

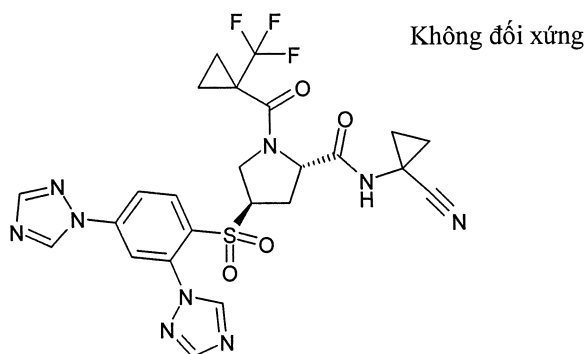
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Trong bình đáy tròn dung tích 10mL, (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) (400mg, 788 μ mol, đương lượng 1,00) được kết hợp với DMA (5mL) tạo ra dung dịch không màu. 1H-1,2,4-triazol (111mg, 1,58mmol, đương lượng 2,00) và xesi carbonat (513mg, 1,58mmol, đương lượng 2,00) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (1 lần), nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế hai lần bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 20g, DCM/MeOH 98/2, 19/1) và (silica gel, 20g, Heptan/AcOEt 1/2, 1/3, 1/4) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (264mg; 60%). $m/z = 557,1[M+H]^+$.

Ví dụ 11

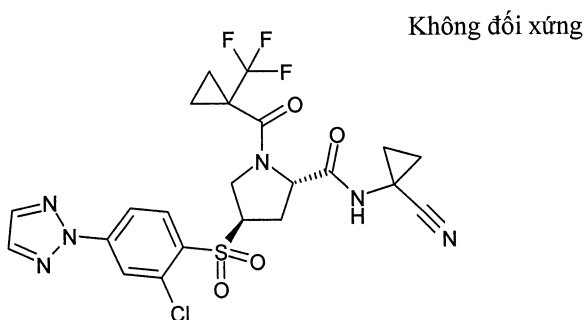
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2,4-di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 11 thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ ví dụ 10 dưới dạng chất rắn màu trắng (34mg; 7%). $m/z = 590,1[M+H]^+$.

Ví dụ 12

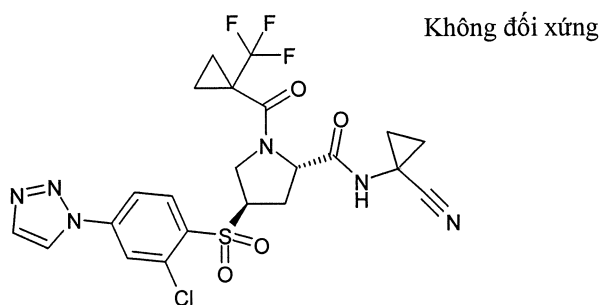
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 12 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 1H-1,2,3-triazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (189mg; 43%). $m/z = 557,1[M+H]^+$.

Ví dụ 13

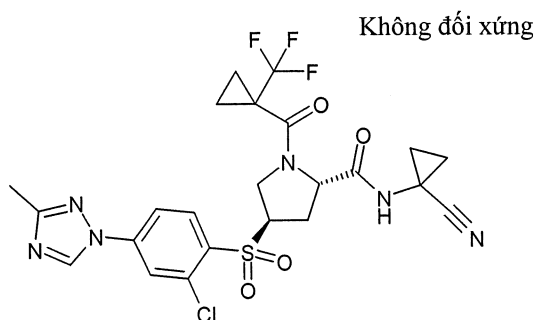
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 13 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 12 dưới dạng chất rắn màu trắng đục (170mg; 39%). $m/z = 557,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

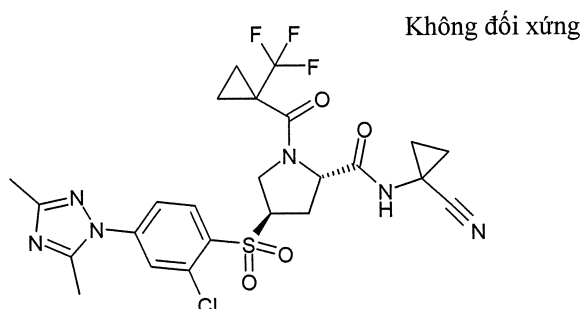
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 14 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 3-metyl-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (212mg; 47%). $m/z = 571,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 15

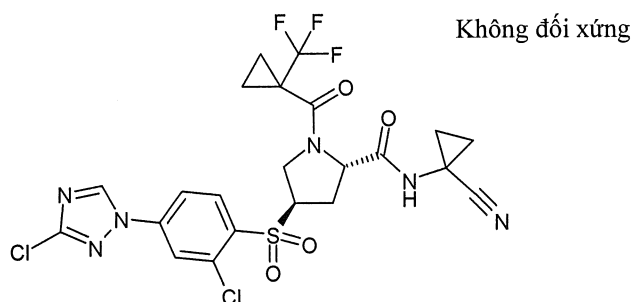
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 15 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropan-carbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (400mg; 76%). $m/z = 585,2[M+H]^+$.

Ví dụ 16

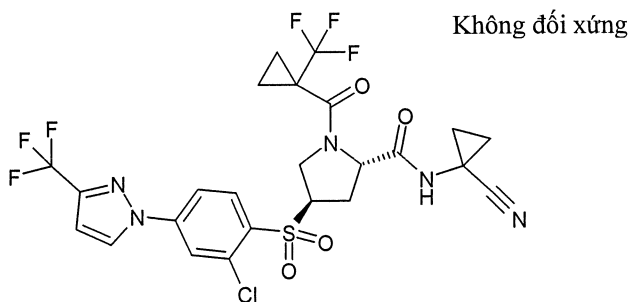
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropan-carbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 16 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropan-carbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 3-clo-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (432mg; 81%). $m/z = 591,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 17

(2S,4R)-4-(2-clo-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropan-carbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

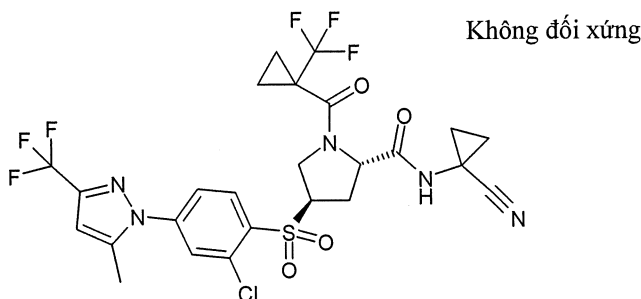


Ví dụ 17 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropan-carbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 3-(triflometyl)-1H-pyrazol bằng cách

khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (419mg; 76%). $m/z = 624,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 18

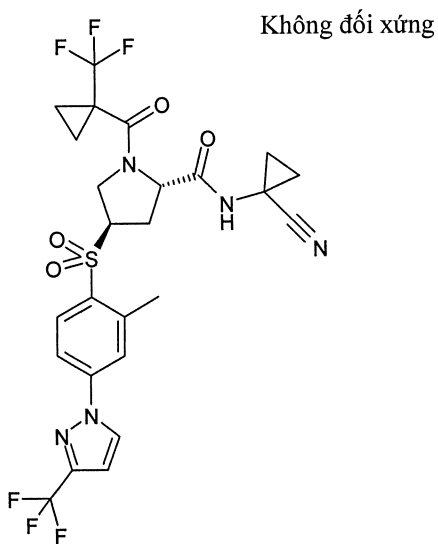
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



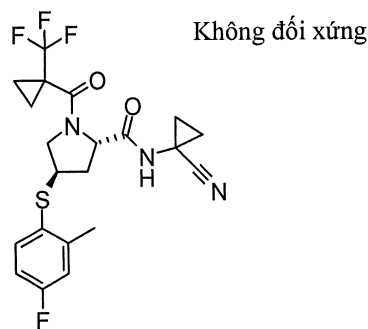
Ví dụ 18 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và 5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (411mg; 73%). $m/z = 638,1$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 19

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

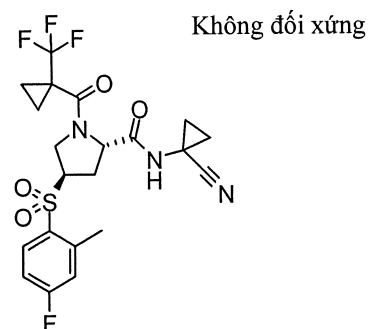


a) (2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-flo-2-metylphenylthio)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



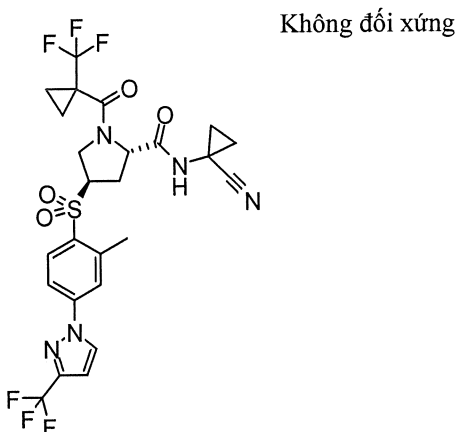
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước e), sử dụng 4-flu-2-metylbenzenthioi, và thu được dưới dạng gồm màu nâu nhạt (3,47g, 97%). $m/z = 456,4$ $[M+H]^+$.

b) (2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-flu-2-metylphenylsufonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước f) từ (2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-flu-2-metylphenylthio)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 19a) và thu được dưới dạng bột màu trắng (2,84g, 76%). $m/z = 487,1202$ $[M^+]$.

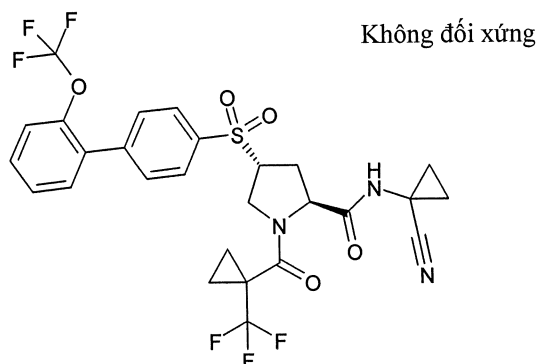
c) (2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsufonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



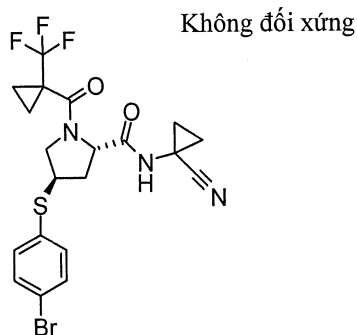
(2S,4R)-N-(1-Xyanoxyclopropyl)-4-(4-flo-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 19b, 70mg, 144 μ mol), 3-(triflometyl)-1H-pyrazol (39,1mg, 287 μ mol) và xesi carbonat (93,6mg, 287 μ mol) được kết hợp với N,N-dimetylaxetamit (1,00mL) trong ống đậy kín để tạo ra huyền phù màu trắng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy hết tuần ở nhiệt độ môi trường. Sau khi lọc, hợp chất ở đề mục này được phân tách từ hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (zorbax C18 21,2x50mm; dòng chảy: 20mL/phút; gradien: axetonitril/nước (+axit formic 0,1%) = (95%-5% đến 5%-95%) trong 7,5 phút; được thu gom bằng thiết bị phát hiện 254nm; 28,8mg, 33,2%). m/z = 604,14 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-(triflometoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

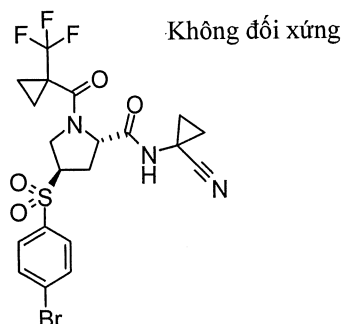


a) (2S,4R)-4-(4-bromophenylthio)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



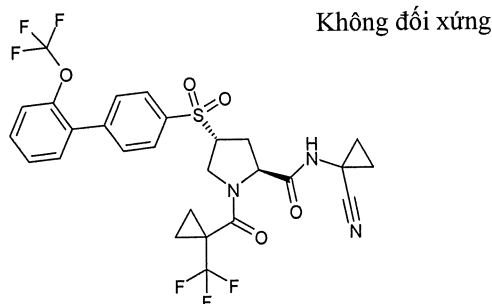
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước e), sử dụng 4-bromobenzenthio, và thu được dưới dạng bột không màu (952mg, 95%). m/z = 502,1/504,0 $[M+H]^+$.

b) (2*S*,4*R*)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xylopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước f) từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylthio)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarbonyl) pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20a) và thu được dưới dạng bột màu trắng (918mg, 91%). $m/z = 532,0/534,0$ $[M-H]^+$.

c) (2*S*,4*R*)-*N*-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-(triflometoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xylopropylcarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid

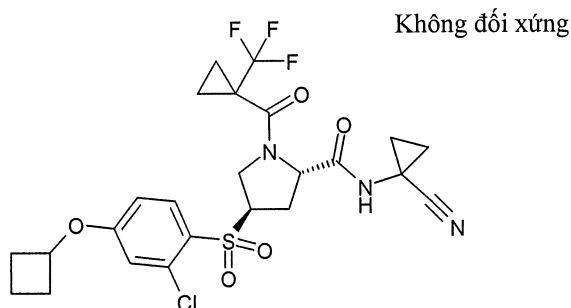


Natri carbonat 2M trong nước (1,5mL, 3,00mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xylopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 20b, 321mg, 0,6mmol) và axit 2-(triflometoxy)phenylboronic (185mg, 900μmol) trong dioxan (6mL) trong khi khuấy và trong môi trường phức hợp nitrơ 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (24,5mg, 30,0μmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 85°C qua đêm. Sau khi làm lạnh, bổ sung nước vào và phản ứng này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ đã được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel sử dụng heptan:etyl axetat (9:1 đến 1:4) làm chất rửa giải. Sản phẩm

phẩm thô được khuấy bằng heptan/dietyl ete, lọc và làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (272,4mg, 74%). $m/z = 614,1$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 21

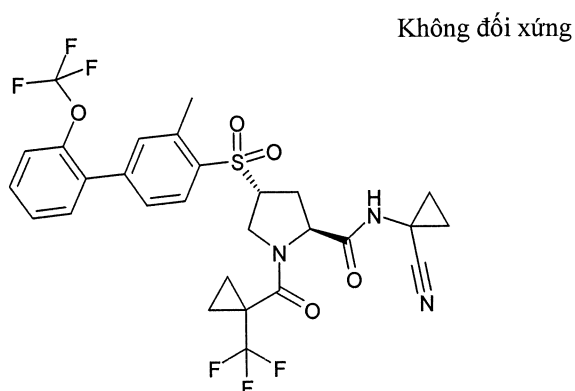
(2S,4R)-4-(2-clo-4-xyclobutoxyphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



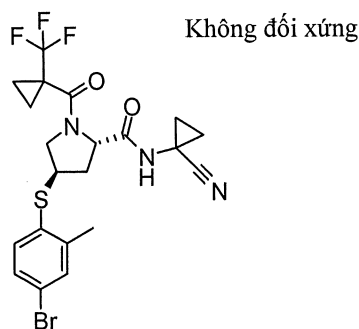
Ví dụ 21 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(2-clo-4-flophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 8b)) và xyclobutanol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (166mg; 60%). $m/z = 560,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(3-metyl-2'-(triflometoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

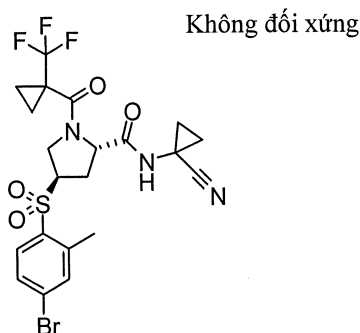


a) (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylthio)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



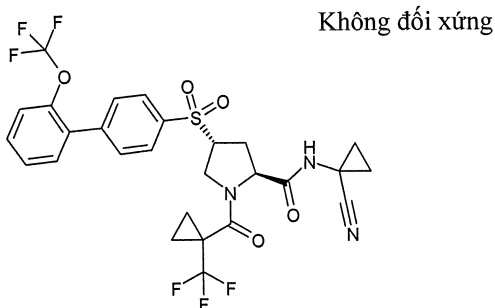
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước e), sử dụng 4-bromobenzenthioi, và thu được dưới dạng dầu không màu (1087mg, 89%). $m/z = 516,1/518,3$ $[M+H]^+$.

b) (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-cyanoxypropyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước f) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylthio)-N-(1-cyanoxypropyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 22a) và axit 2-(trifluoromethoxy)phenylboronic và thu được dưới dạng chất rắn dạng sáp không màu (1,05g, 93%). $m/z = 550,2/548,2$ $[M+H]^+$.

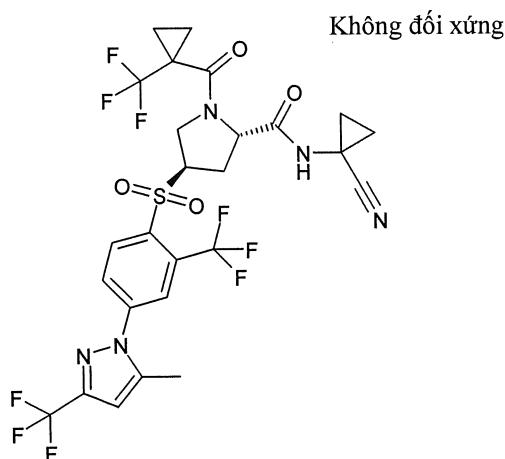
c) (2S,4R)-N-(1-cyanoxypropyl)-4-(3-methyl-2'-(trifluoromethoxy)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22a) và thu được dưới dạng bột màu trắng đục (179mg, 57%). $m/z = 630,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 23

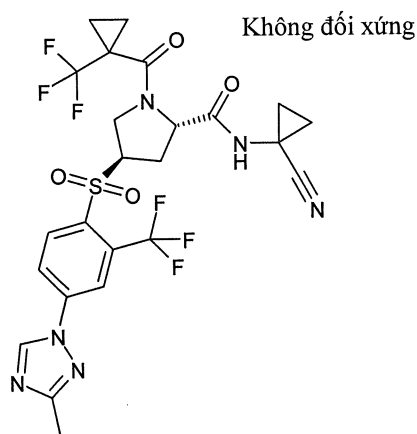
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-3-triflometyl-pyrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 23 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 72 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (104mg; 84%). $m/z = 672,1325 [M+H]^+$.

Ví dụ 24

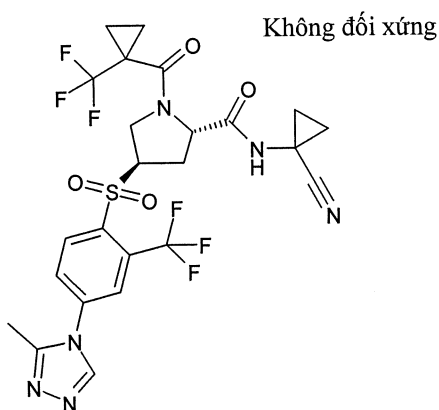
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 24 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 3-metyl-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 72 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (26mg; 23%). $m/z = 605,1390 [M+H]^+$.

Ví dụ 25

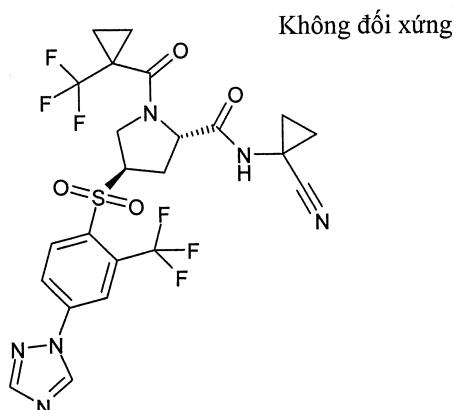
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-metyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 25 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 24 để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (1,5mg; 1,3%). $m/z = 605,1398 [M+H]^+$.

Ví dụ 26

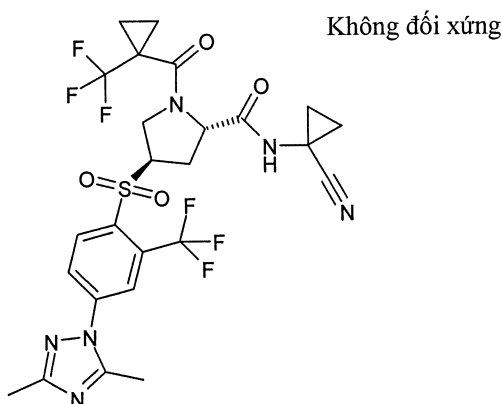
(2S,4R)-4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflormetyl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflormetyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 26 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyanoxycyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflormetyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflormetyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (68mg; 31%). $m/z = 589,1110 [M+H]^+$.

Ví dụ 27

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3,5-dimetyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflormetyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflormetyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic

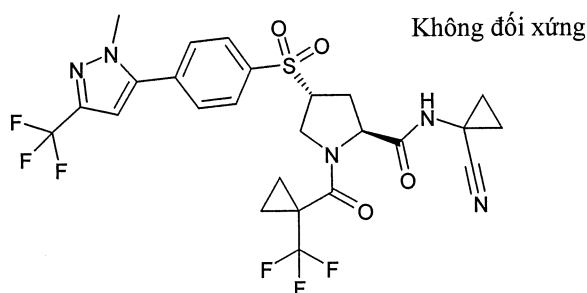


Ví dụ 27 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyanoxycyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflormetyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflormetyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 4 giờ để tạo

ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (122mg; 53%). $m/z = 619,1553$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

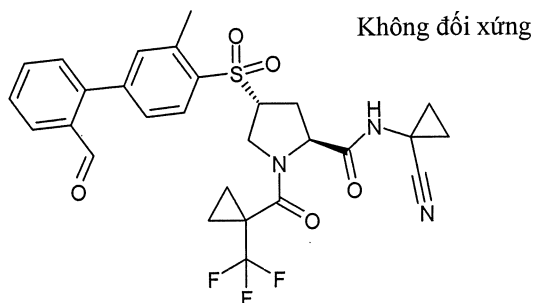
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 8%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 602,2$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 29

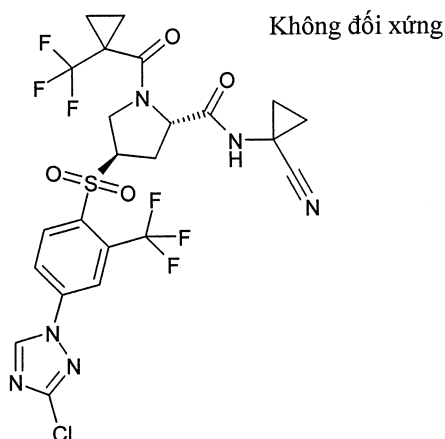
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-formyl-3-metylphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và axit 2-formylphenylboronic và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (146mg, 51%). $m/z = 574,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 30

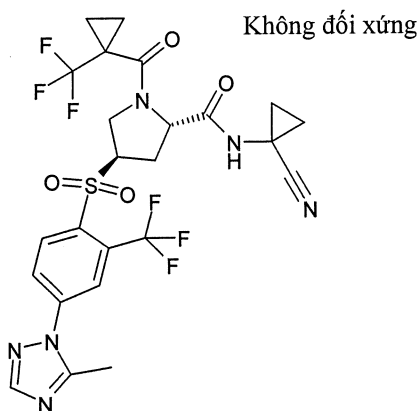
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(3-clo-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 30 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 3-clo-1H-1,2,4-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 4 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (135mg; 59%). $m/z = 623,0708$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 31

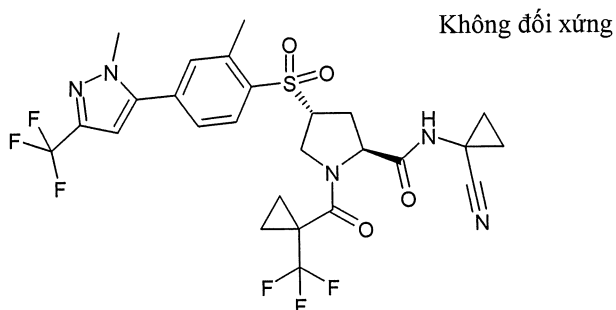
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(triflometyl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl) pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 31 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 24 để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (26mg; 23%). $m/z = 605,1397 [M+H]^+$.

Ví dụ 32

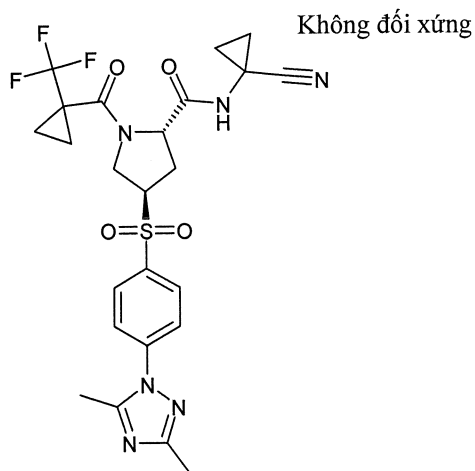
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrrolidin-2-carboxamit



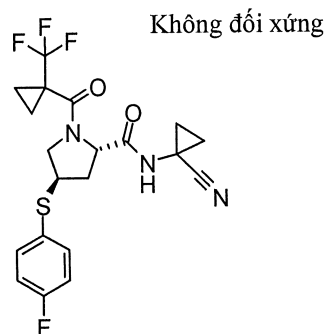
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarboxyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (16mg, 5%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 618,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 33

(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrrolidin-2-carboxamit

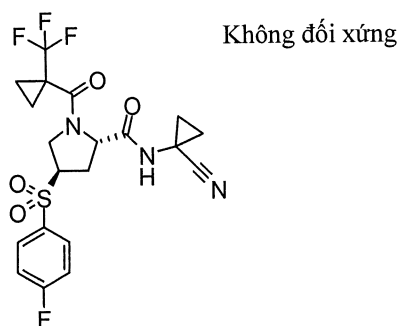


a) (2*S*,4*R*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-flophenylthio)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit



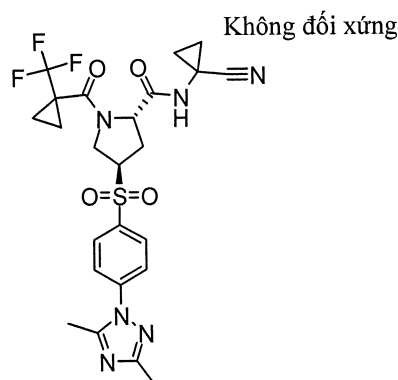
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước e), sử dụng 4-flobenzenthio, và thu được dưới dạng bột màu trắng đục (2,72g, 72%). $m/z = 442,2$ $[M+H^+]$.

b) (2*S*,4*R*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-flophenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 3, bước f) từ (2*S*,4*R*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-flophenylthio)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 33a) và thu được dưới dạng bột màu trắng (840mg, 29%). $m/z = 474,11$ $[M+H^+]$.

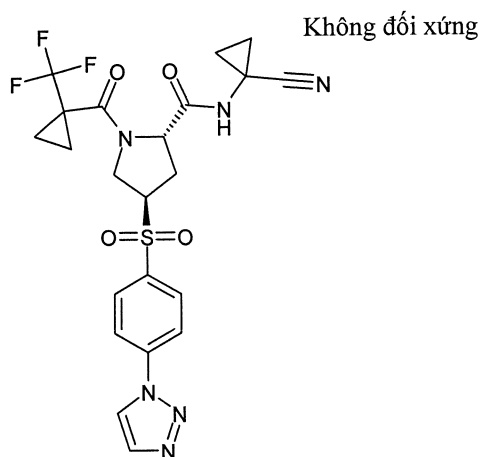
c) (2*S*,4*R*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit



Trong môi trường argon, (2S,4R)-N-(1-xyanocyclopropyl)-4-(4-flophenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 33, bước b, 0,1g, 211 μ mol) được kết hợp với N,N-dimetylaxetamit (2,00mL) tạo ra huyền phù không màu. 3,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol (41,0mg, 422 μ mol) và xesi carbonat (138mg, 422 μ mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đến hết tuần ở nhiệt độ môi trường. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Zorbax Eclipse XDB-C18; 21,2x50mm; dòng chảy: 25mL/phút; gradien: Axetonitril/nước (+axit formic 0,1%) = (95%-5% đến 5%-95%) trong 6 phút; được thu gom bằng thiết bị phát hiện 254nm) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt không màu (13,2mg, 11,4%). $m/z = 551,17$ $[M+H^+]$.

Ví dụ 34

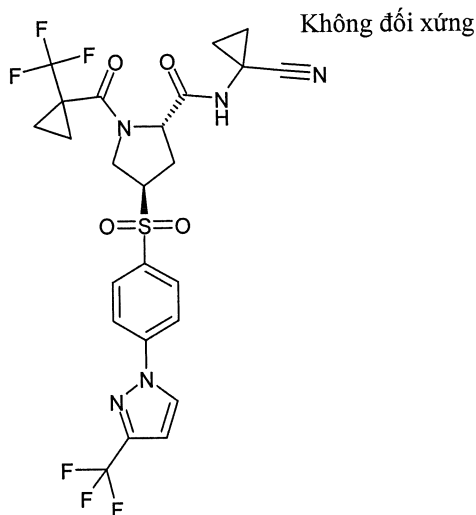
(2S,4R)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanocyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 33, sử dụng 1H-1,2,3-triazol trong bước c), và thu được dưới dạng dầu nhớt không màu (2,5mg, 2,83%). $m/z = 523,13$ $[M+H^+]$.

Ví dụ 35

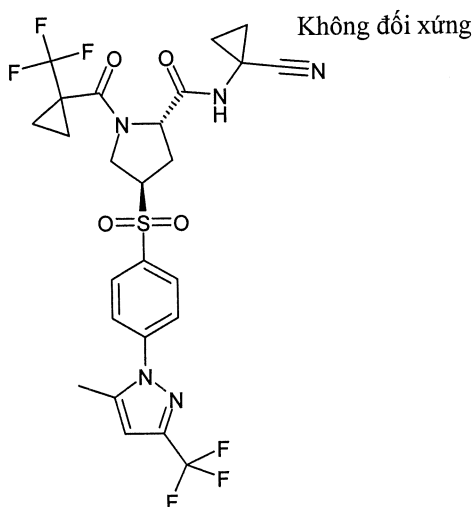
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 33, sử dụng 3-(triflometyl)-1H-pyrazol trong bước c), và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (38,2mg, 38,3%). $m/z = 590,13$ $[M+H^+]$.

Ví dụ 36

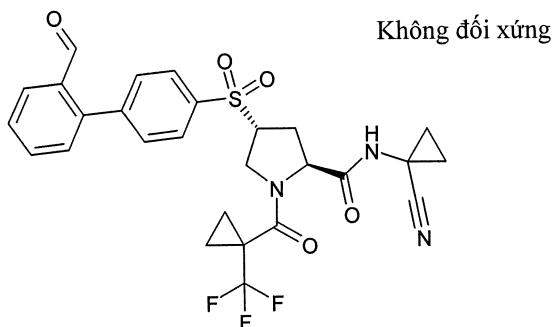
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 33, sử dụng 5-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol trong bước c), và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (22,1mg, 21,7%). $m/z = 604,14$ $[M+H^+]$.

Ví dụ 37

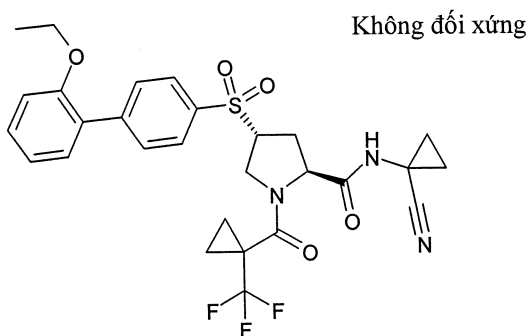
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-formylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 20b) và axit 2-formylphenylboronic và thu được dưới dạng bột màu trắng (57,6mg, 52%). $m/z = 558,2$ $[M-H]^+$.

Ví dụ 38

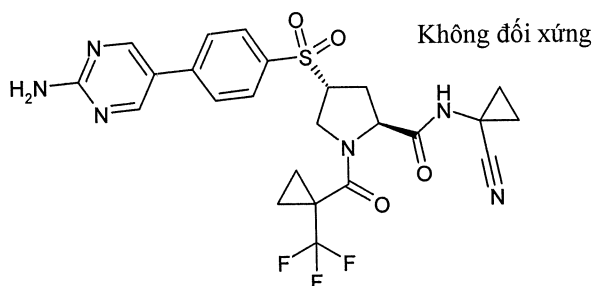
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2'-etoxybiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 20b) và axit 2-etoxyphenylboronic và thu được dưới dạng bột màu hồng (86,1mg, 75%). $m/z = 574,2$ $[M-H]^+$.

Ví dụ 39

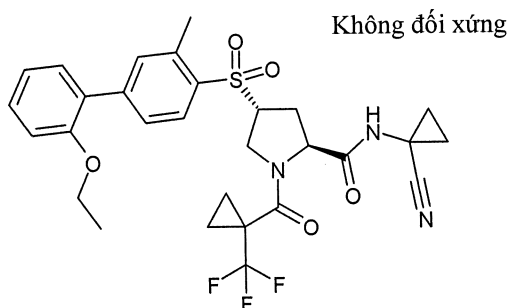
(2S,4R)-4-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-cyano-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 20b) và axit 2-aminopyrimidin-5-ylboronic và thu được dưới dạng bột màu trắng (72mg, 66%). $m/z = 547,2$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 40

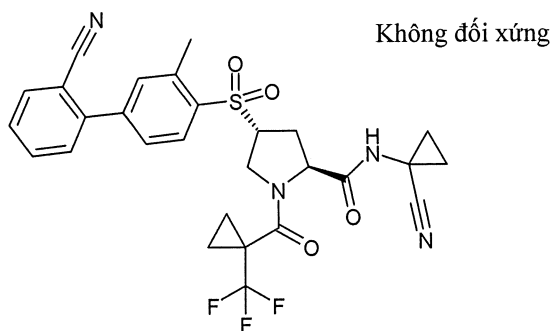
(2S,4R)-N-(1-cyano-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-4-(2'-ethoxy-3-methylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-cyano-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 22b) và axit 2-ethoxyphenylboronic và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (255mg, 87%). $m/z = 590,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 41

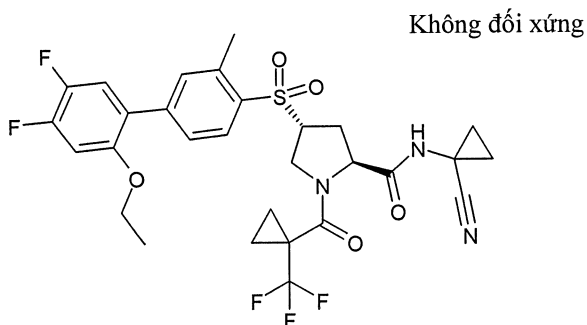
(2S,4R)-4-(2'-cyano-3-methylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-N-(1-cyano-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và 2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (43,2mg, 12%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 571,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 42

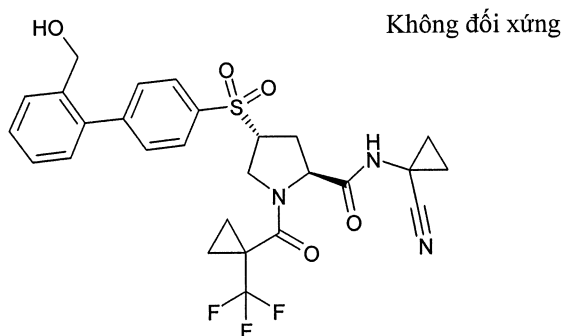
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-etoxy-4',5'-diflo-3-metylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và axit 2-etoxy-4,5-diflophenylboronic và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (235,5mg, 75%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 626,3$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 43

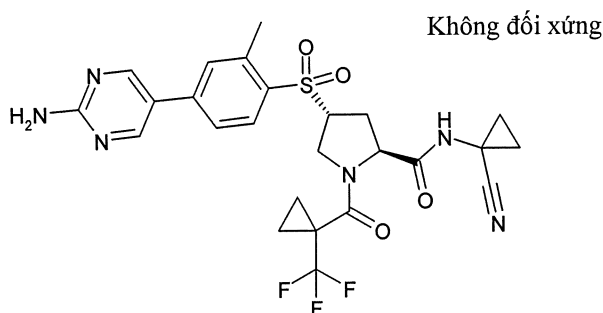
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-(hydroxymetyl)biphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Dung dịch chứa (2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-formylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 37, 35,6mg, 63,6 μ mol) trong metanol (1mL) được bổ sung trong khi khuấy và trong môi trường nitrơ natri borohydrua (2,41mg, 63,6 μ mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được khuấy bằng heptan trong 15 phút, được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (26,4mg, 74%). $m/z = 560,2$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 44

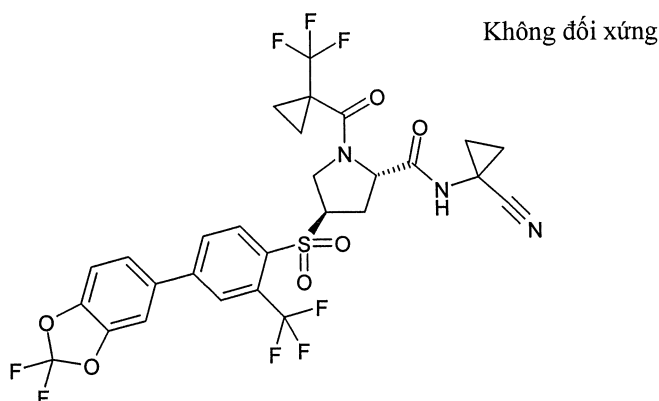
(2S,4R)-4-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-metylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl) xyclopropancarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và axit 2-aminopyrimidin-5-ylboronic và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (78,8mg, 70%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 563,4$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 45

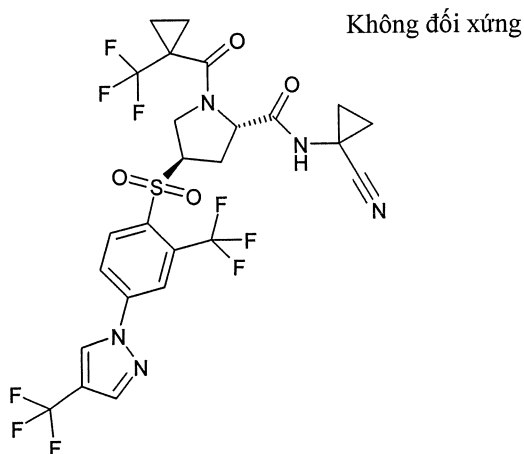
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2,2-Diflo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 3f) (100mg, 166 μ mol, đương lượng 1,00), axit 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-ylboronic (50,3mg, 249 μ mol, đương lượng 1,50) được hòa tan trong dioxan (2mL). Dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (415 μ l, 830 μ mol, đương lượng 5,00) và phức hợp 1,1'-bis (diphenylphosphino)-feroxenpaladi(II) diclorua diclometan (6,78mg, 8,3 μ mol, đương lượng 0,05) được bổ sung vào dung dịch này và được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 13 giờ. Nguyên liệu thô này được lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (83mg; 74%). m/z = 680,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 46

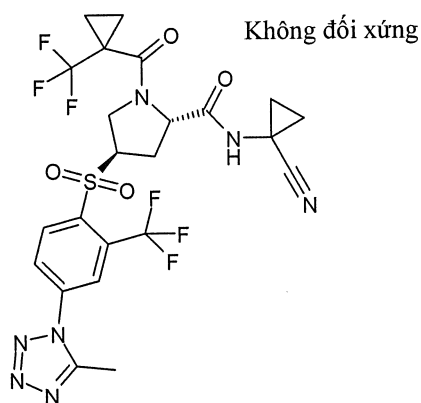
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-4-[2-triflometyl-4-(4-triflometyl-pyrazol-1-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 46 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 4-(triflometyl)-1H-pyrazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 24 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (75mg; 62%). $m/z = 657,1103 [M+H]^+$.

Ví dụ 47

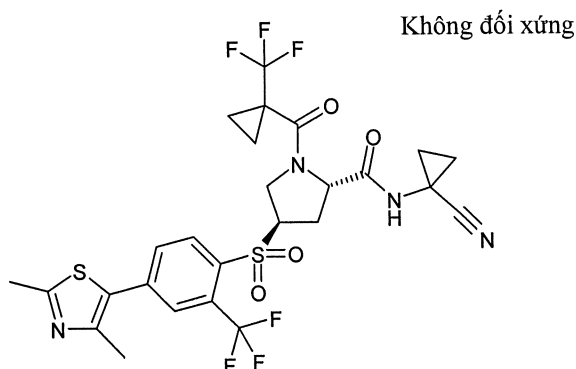
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-1-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 47 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 5-metyl-1H-tetrazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 24 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (63mg; 28%). $m/z = 605,1289 [M+H]^+$.

Ví dụ 48

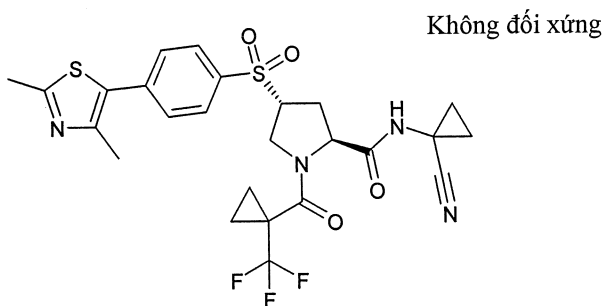
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2,4-dimetyl-thiazol-5-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trong ống vi sóng dung tích 5mL, ví dụ 3f) (100mg, 166 μ mol, đương lượng 1,00), kali axetat (24,4mg, 249 μ mol, đương lượng 1,50) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (9,59mg, 8,3 μ mol, đương lượng 0,05) được hòa tan trong DMA (1mL). Lúc này 2,4-dimethylthiazol (94,0mg, 89,0 μ l, 830 μ mol, đương lượng 5,00) được bổ sung. Ống này được đậy kín và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 170°C trong lò vi sóng. Sau đó, 2,4-dimethylthiazol (94,0mg, 89,0 μ l, 830 μ mol, đương lượng 5,00) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 170°C trong 30 phút. Lúc này, hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc (15mL) và được chiết bằng dung dịch nước HCl 0,1M (20mL). Lớp nước này được chiết ngược bằng EtOAc (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, sau đó làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 4g, 0% đến 60% EtOAc trong DCM). Nguyên liệu đã được tinh chế thô còn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (11mg; 10%). $m/z = 635,1210 [M+H]^+$.

Ví dụ 49

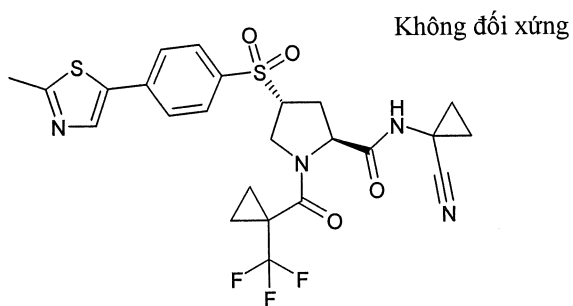
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 49 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và 2,4-dimetylthiazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (44mg, 39%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 565,2$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 50

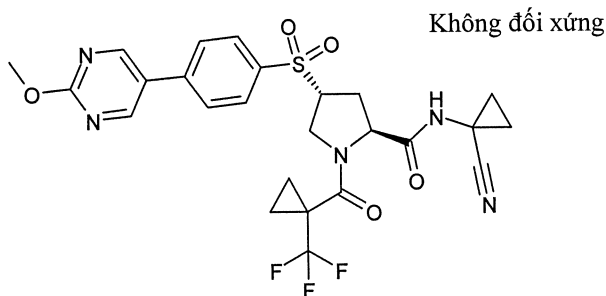
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(2-metylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 50 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và 2-metylthiazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (42mg, 38%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 551,3$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 51

(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

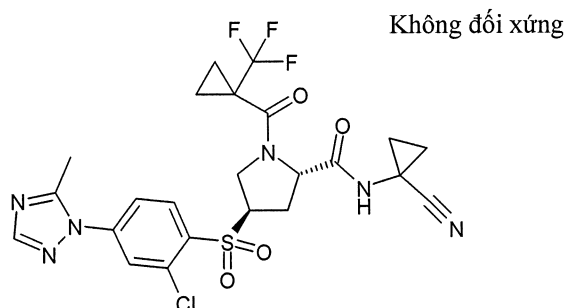


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-phenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit

xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và axit 2-metoxypyrimidin-5-ylboronic và thu được dưới dạng bột màu trắng (67,2mg, 60%). $m/z = 562,1$ $[M-H]^-$.

Ví dụ 52

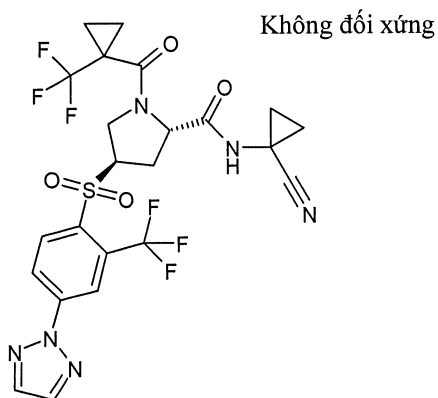
(2S,4R)-4-(2-clo-4-(5-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-cyanoxypropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 52 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 14 để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (69mg; 15%). $m/z = 571,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 53

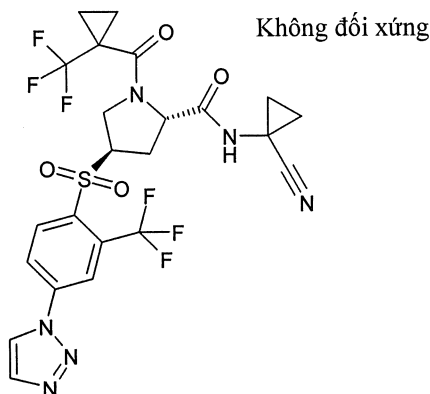
(1-cyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]Triazol-2-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 53 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-cyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropanecarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 1H-1,2,3-triazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 24 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (89mg; 41%). $m/z = 590,1175$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 54

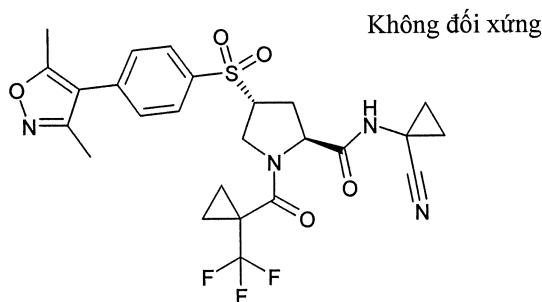
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-[1,2,3]Triazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 54 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp của ví dụ 53 để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột không màu (38mg; 36%). $m/z = 590,1175 [M+H]^+$.

Ví dụ 55

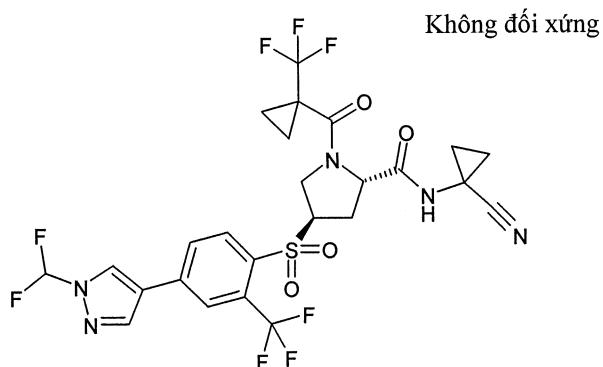
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 55 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl) pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và 3,5-dimetylisoxazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (10mg, 9%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 549,2 [M-H]^-$.

Ví dụ 56

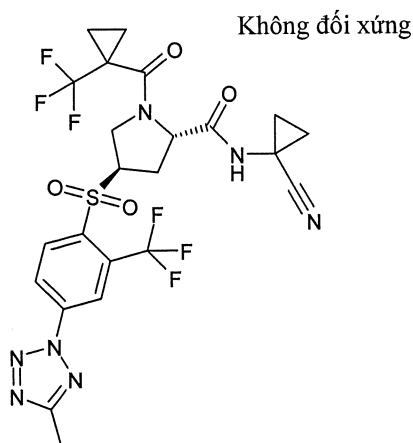
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-Diflometyl-1Hpyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 3f) (100mg, 166 μ mol, đương lượng 1,00), 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (60,8mg, 249 μ mol, đương lượng 1,50) được hòa tan trong dioxan (2mL). Dung dịch nước Na₂CO₃ 2M (415 μ l, 830 μ mol, đương lượng 5,00) và phức hợp 1,1'-bis (diphenylphosphino) feroxen.paladi(II) diclorua diclometan (6,78mg, 8,3 μ mol, đương lượng 0,05) được bổ sung vào dung dịch này và được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 14 giờ. Nguyên liệu thô này được lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế. Sau đó, nguyên liệu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 4g, 0% đến 66% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (90mg; 85%). m/z = 638,1113 [M-H]⁻.

Ví dụ 57

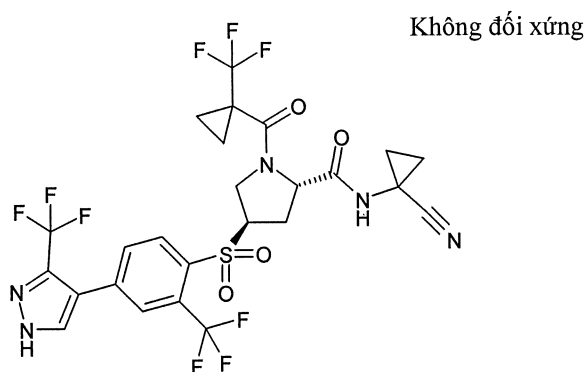
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-metyl-tetrazol-2-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarboxyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 57 thu được dưới dạng chất đồng phân vùng trong quá trình tổng hợp hợp chất ở ví dụ 47 để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình không màu (34mg; 15%). m/z = 604,2 [M-H]⁻.

Ví dụ 58

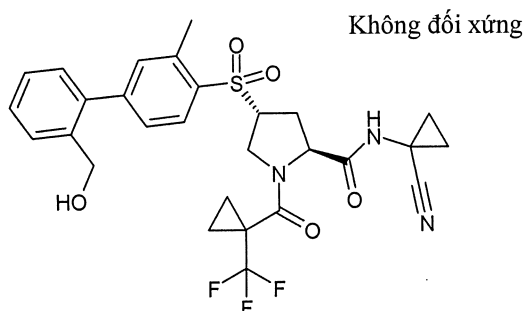
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-4-[2-triflometyl-4-(3-triflometyl-1Hpyrazol-4-yl)-benzensulfonyl]-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 58 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 56 bắt đầu từ ví dụ 3f) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6,0mg; 5,5%). $m/z = 658,5[M+H]^+$.

Ví dụ 59

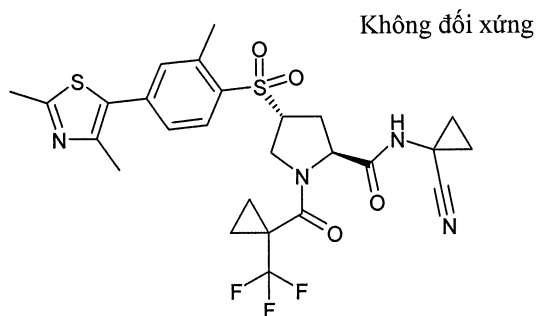
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-(hydroxymetyl)-3-metylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 59 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 43 bắt đầu từ (2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2'-formyl-3-metylbiphenyl-4-ylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 29) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (36,1mg, 45%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 574,2 [M-H]^-$.

Ví dụ 60

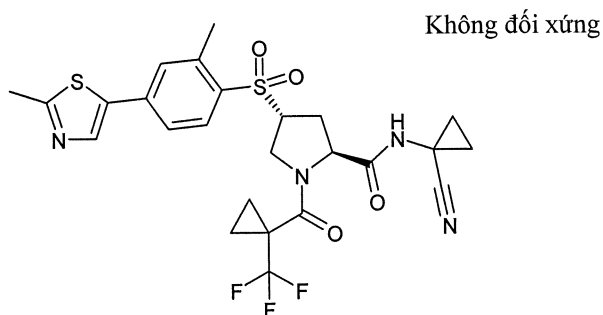
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 60 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(trifluoromethyl)xyclopropancarboxyl) pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và 2,4-dimethylthiazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (44,9mg, 39%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 581,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 61

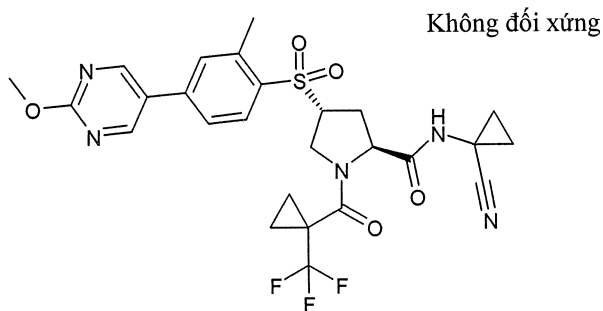
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(2-metyl-4-(2-metylthiazol-5-yl)phenylsulfonyl)-1-(1-(trifluorometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 61 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-1-(1-(trifluorometyl)xyclopropancarboxyl) pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 22b) và 2-metylthiazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (55,9mg, 49%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 567,2 [M+H]^+$.

Ví dụ 62

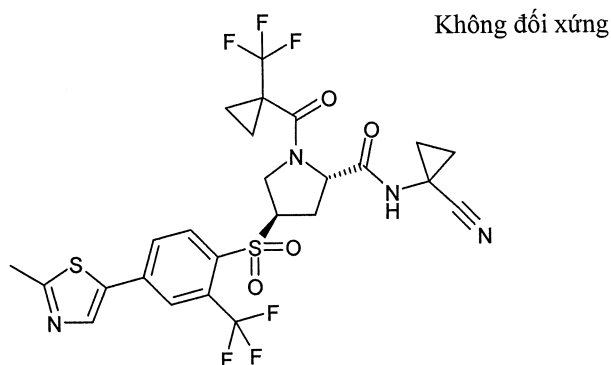
(2S,4R)-N-(1-xyanoxycyclopropyl)-4-(4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(trifluorometyl)xyclopropancarboxyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 20, bước c) từ (2S,4R)-4-(4-bromo-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-cyanocyclopropyl)-1-(1-(trifluoromethyl)cyclopropanecarbonyl)pyrrolidin-2-carboxamide (ví dụ 22b) và axit 2-metoxypyrimidin-5-ylboronic và thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (72mg, 62%). $m/z = 578,2$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 63

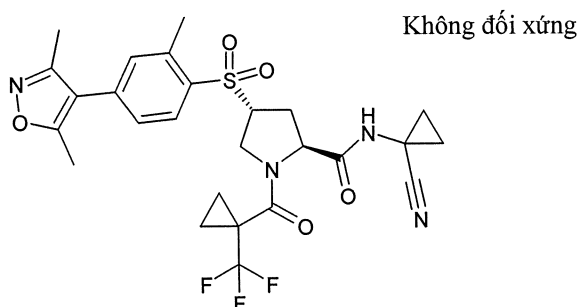
(1-cyano-cyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(2-methyl-thiazol-5-yl)-2-trifluoromethyl-benzensulfonyl]-1-(1-trifluoromethyl-cyclopropanecarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trong ống vi sóng dung tích 5mL, ví dụ 3f) (100mg, 166 μ mol, đương lượng 1,00), kali axetat (24,4mg, 249 μ mol, đương lượng 1,50) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (9,59mg, 8,3 μ mol, đương lượng 0,05) đã được kết hợp với DMA (1mL). 2-methylthiazol (82,3mg, 74,2 μ l, 830 μ mol, đương lượng 5,00) được bổ sung vào. Ống này được đậy kín và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở 160°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào EtOAc (15mL) và được chiết bằng dung dịch nước HCl 0,1M (1 x 20mL). Lớp nước này được chiết ngược bằng EtOAc (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh (silica gel, 4g, 0% đến 60% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (8mg; 8%). $m/z = 621,1064$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 64

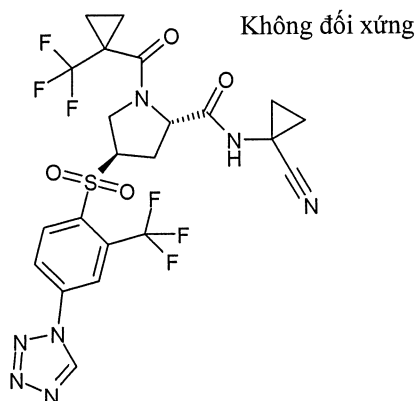
(2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metylphenylsulfonyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Ví dụ 64 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 48 bắt đầu từ (2S,4R)-4-(4-bromophenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 20b) và 3,5-dimetylisoxazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng đục (28,5mg, 25%) sau khi tinh chế trên HPLC điều chế. $m/z = 565,3 [M+H]^+$.

Ví dụ 65

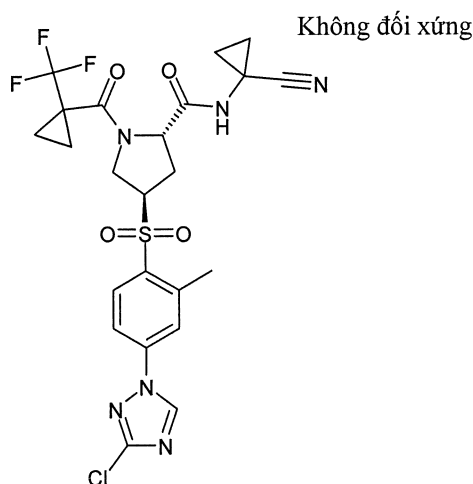
(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-tetrazol-1-yl-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 65 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 10 bắt đầu từ (1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-(4-flo-2-triflometyl-benzensulfonyl)-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic (ví dụ 7b)) và 1H-tetrazol bằng cách khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 48 giờ để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu dạng vô định hình (29mg; 13%). $m/z = 591,113 [M+H]^+$.

Ví dụ 66

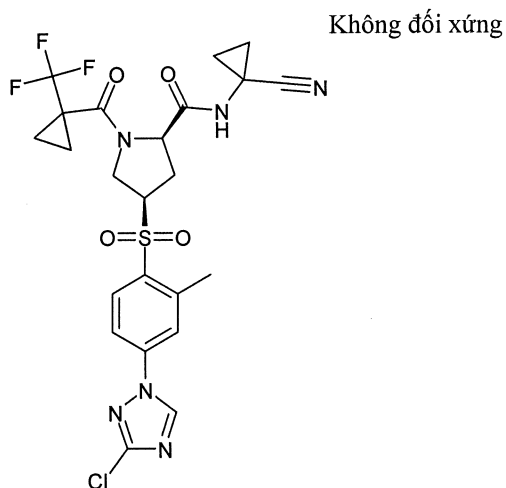
(2S,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Trong môi trường argon, (2S,4R)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(4-flo-2-methylphenylsulfonyl) -1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit (ví dụ 19, bước b, 0,2g, 410 μ mol) được kết hợp với N,N-dimetylaxetamit (8,00mL) tạo ra huyền phù không màu. 3-clo-1H-1,2,4-triazol (86,7mg, 821 μ mol) và xesi carbonat (267mg, 821 μ mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 ngày và sau đó được gia nhiệt đến 140°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào nước (40mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 40mL). Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế và thu được dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt (12mg, 5,1%). $m/z = 571,11$ [$M+H^+$].

Ví dụ 67

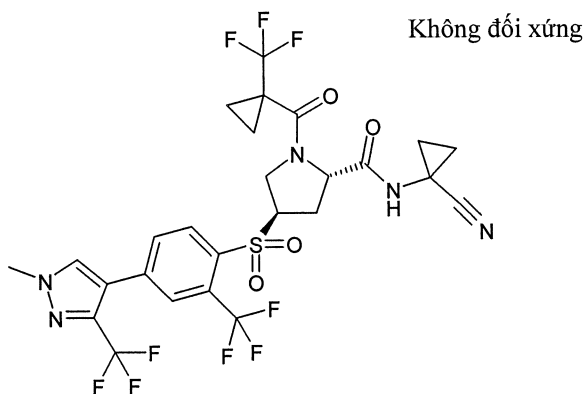
(2R,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-methylphenylsulfonyl)-N-(1-xyanoxyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xcyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Hợp chất ở đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong việc điều chế hợp chất của ví dụ 66 và thu được dưới dạng dầu nhớt màu vàng nhạt (13,9mg, 5,9%, hóa lập thể được chỉ định bởi NOESY-NMR). $m/z = 571,1137 [M+H]^+$.

Ví dụ 68

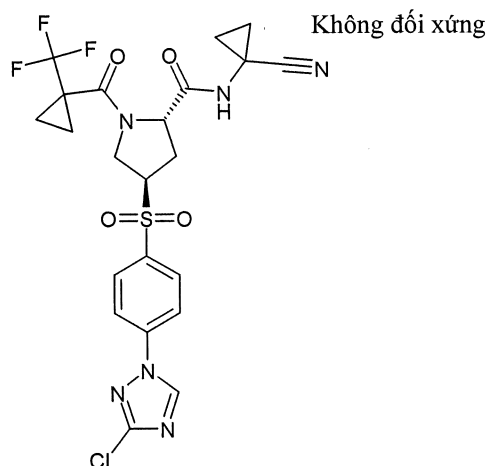
(1-cyano-cyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(1-metyl-3-triflometyl-1Hpyrazol-4-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-xyclopropancarbonyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Ví dụ 68 được điều chế tương tự với hợp chất ở ví dụ 56 bắt đầu từ ví dụ 3f) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (167mg; 75%). $m/z = 689,1581 [M+NH_4]^+$.

Ví dụ 69

(2S,4R)-4-(4-(3-clo-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenylsulfonyl)-N-(1-cyano-cyclopropyl)-1-(1-(triflometyl)xyclopropancarbonyl)pyrolidin-2-carboxamit



Trong môi trường argon, (2S,4R)-N-(1-cyano-2-oxocyclopropyl)-4-(4-(trifluoromethyl)cyclopropyl)pyrrolidin-2-carboxamid (ví dụ 33, bước b, 0,3g, 634 μ mol) được kết hợp với N,N-dimethylacetamid (12mL) để tạo ra huyền phù không màu. 3-clo-1H-1,2,4-triazol (134mg, 1,27mmol) và xesi carbonat (413mg, 1,27mmol, đương lượng 2) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đến hết tuần ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được gia nhiệt đến 140°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (50mL) và được chiết bằng ethyl axetat (2 x 50mL). Nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu nhớt không màu (93,9mg, 26,6%). $m/z = 557,09$ $[M+H]^+$.

Ví dụ 70

Thử nghiệm ức chế enzym Cathepsin

Hoạt tính enzym được xác định bằng cách quan sát sự tăng mật độ phát huỳnh quang do việc phân tách cơ chất peptit chứa huỳnh quang mà sự phát xạ của nó được dừng trong peptit nguyên vẹn.

Dung dịch đệm thử nghiệm: kali phosphat 100mM độ pH = 6,5, EDTA-Na 5mM, Triton X-100 0,001%, DTT 5mM.

Các enzym (tất cả đều ở 1nM): Cathepsin S, Cat K, Cat B, Cat L ở người và ở chuột.

Cơ chất (20 μ M): Z-Val-Val-Arg-AMC, ngoại trừ đối với Cat K mà sử dụng Z-Leu-Arg-AMC (cả hai đều từ Bachem).

Z = Benzyloxycarbonyl.

AMC = 7-Amino-4-metyl-Coumarin.

DTT = dithiothreitol.

Thể tích cuối cùng: 100 μ l.

Kích thích 360nm, Phát xạ 465nm.

Enzym được bổ sung vào chất pha loãng cơ chất trong các đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ và phản ứng này được bắt đầu bằng cơ chất. Sự phát xạ huỳnh quang được đo trong 20 phút, trong khoảng thời gian đó sự tăng chiều dài được quan sát thấy khi không có chất ức chế. IC₅₀ được tính bằng các phương pháp chuẩn.

Sự ức chế Cat S ở người, Cat S ở chuột, Cat K ở người, Cat B ở người, Cat L ở người và Cat L ở chuột đã được đo riêng. Các kết quả thu được đối với Cat S ở người đối với các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế được biểu hiện trong bảng sau theo μ M.

Ví dụ	IC ₅₀	Ví dụ	IC ₅₀
1	0,000968	36	0,002597
2	0,00077	37	0,001894
3	0,001018	38	0,003208
4	0,000978	39	0,000483
5	0,000836	40	0,001208
6	0,001062	41	0,00086
7	0,00091	42	0,001458
8	0,000533	43	0,003572
9	0,000683	44	0,00051
10	0,000686	45	0,00107
11	0,012625	46	0,000752
12	0,00056	47	0,000349

13	0,000568	48	0,001167
14	0,000529	49	0,000909
15	0,00061	50	0,000728
16	0,000563	51	0,000882
17	0,000704	52	0,000486
18	0,00098	53	0,000506
19	0,001431	54	0,000382
20	0,005716	55	0,001436
21	0,001071	56	0,000526
22	0,001136	57	0,000564
23	0,001123	58	0,002421
24	0,000772	59	0,000943
25	0,00327	60	0,000614
26	0,000391	61	0,000613
27	0,000558	62	0,000592
28	0,00233	63	0,000585
29	0,000811	64	0,00065
30	0,000625	65	0,000584
31	0,00054	66	0,2227
32	0,000955	67	0,54225
33	0,001568	68	0,000829

34	0,001062	69	0,49675
35	0,00102		

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế ưu tiên của Cathepsin-S so với Cathepsin-L, K và B.

Các hợp chất theo sáng chế trong thử nghiệm nêu trên có IC_{50} ở Cat S nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 100 μ M, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 50 μ M, đặc biệt hơn là nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 20 μ M. Các hợp chất cụ thể theo sáng chế có IC_{50} trong thử nghiệm nêu trên thấp hơn 0,09 μ M.

Ví dụ A

Viên nén bao phim chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo cách thông thường:

Thành phần	Trong mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0mg	200,0mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5mg	43,5mg
Lactosa ngậm nước	60,0mg	70,0mg
Povidon K30	12,5mg	15,0mg
Natri tinh bột glycolat	12,5mg	17,0mg
Magie stearat	1,5mg	4,5mg
(Trọng lượng nhân)	120,0mg	350,0mg
Bao phim:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5mg	7,0mg
Polyetylen glycol 6000	0,8mg	1,6mg

Bột talc	1,3mg	2,6mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8mg	1,6mg
Titan dioxit	0,8mg	1,6mg

Thành phần hoạt tính được sàng lọc và trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo thành hạt với việc bổ sung từng giọt dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này sau đó được trộn với natri tinh bột glycolat và magie stearat và được nén để tạo ra lõi 120 hoặc 350mg một cách tương ứng. Các lõi này được quét phủ dung dịch nước/huyền phù chứa bao phim nêu trên.

Ví dụ B

Viên nang chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo cách thông thường:

Thành phần	Trong mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0mg
Lactoza	150,0mg
Tinh bột ngô	20,0mg
Bột talc	5,0mg

Các thành phần được sàng lọc và được trộn và đổ đầy vào viên nang cỡ 2.

Ví dụ C

Dung dịch tiêm có thể có thành phần sau:

Hợp chất có công thức (I)	3,0mg
Polyetylen glycol 400	150,0mg
Axxit axetic	Vừa đủ khoảng pH = 5,0
Nước dùng cho dung dịch tiêm	Khoảng 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen glycol 400 và nước dùng để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng cách bổ sung axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0ml bằng cách bổ sung nước với lượng dư. Dung dịch được lọc, đổ đầy vào các lọ bằng cách sử dụng lượng dư thích hợp và được vô trùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:

(1-cyano-cyclopropyl)-amit của axit (2S,4R)-4-[4-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-2-triflometyl-benzensulfonyl]-1-(1-triflometyl-cyclopropanecarbonyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

hoặc muối dược dụng hoặc este của nó.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.