



(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)



1-0047484

(51)^{2020.01} A61P 3/00; A61K 31/4025; A61K 31/422; A61K 31/427; A61K 31/4439; C07D 417/10; C07D 401/10; C07D 403/10; C07D 403/14; C07D 407/06; C07D 413/10; A61K 31/40; C07D 207/14 (13) B

(21) 1-2021-05410

(22) 30/01/2020

(86) PCT/JP2020/004444 30/01/2020

(87) WO2020/158958 06/08/2020

(30) 2019-015488 31/01/2019 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/01/2022 406A

(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 Japan

(72) HATTORI, Yasushi (JP); MIYANO HANA, Yuhei (JP); KAJITA, Yuichi (JP);

KOIKE, Tatsuki (JP); HOASHI, Yasutaka (JP); TOKUNAGA, Norihito (JP);

PAWLICZEK, Alexander Martin (DE); ODA, Tsuneo (JP); MIYAZAKI, Tohru (JP);

ITO, Yoshiteru (JP); TAKEUCHI, Kohei (JP); IMAMURA, Keisuke (JP);

SUGIMOTO, Takahiro (JP).

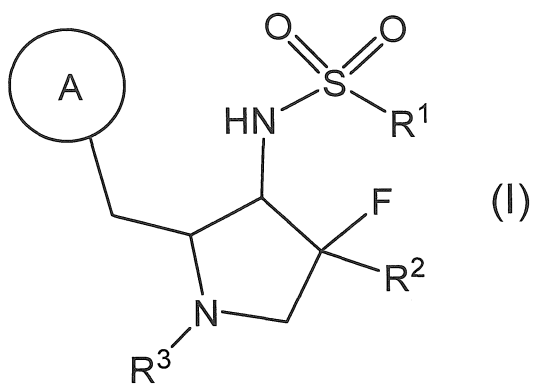
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-05410

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerin typ 2.

Hợp chất có công thức (I):



trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong bản mô tả,

hoặc muối của nó có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerin typ 2, và hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng, cụ thể là hợp chất dị vòng có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Orexin là neuropeptit được sản xuất đặc biệt trong các tế bào thần kinh đặc biệt nằm rải rác ở vùng dưới đồi bên và vùng xung quanh nó, và bao gồm hai loại con, orexin A và orexin B. Cả orexin A và orexin B là các phối tử nội sinh của các thụ thể orexin, mà là các thụ thể kết hợp với G protein chủ yếu xuất hiện trong não, và hai loại con, loại 1 và loại 2, được biết là làm các thụ thể orexin (tài liệu phi sáng chế 1).

Do các tế bào thần kinh sản xuất orexin (các tế bào thần kinh orexin) được khu biệt ở vùng lân cận của trung tâm nuôi dưỡng, và việc sử dụng orexin peptit trong não thất dẫn đến tăng lượng thức ăn, nên orexin ban đầu thu hút sự chú ý như một neuropeptit có chức năng điều chỉnh hành vi cho ăn. Tuy nhiên, sau đó được báo cáo là nguyên nhân gây ra chứng ngủ rũ ở chó là do biến thể di truyền của thụ thể orexin typ 2 (tài liệu phi sáng chế 2), và vai trò của orexin trong việc kiểm soát giấc ngủ và sự tỉnh táo cũng đã được thu hút.

Từ các nghiên cứu sử dụng chuột chuyển gen có các tế bào thần kinh orexin biến tính và chuột chuyển gen kép thu được bằng cách lai chuột này với chuột chuyển gen biểu hiện quá mức orexin, rõ ràng là các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ xuất hiện do thoái hóa các tế bào thần kinh orexin biến mất do biểu hiện duy trì của orexin. Tương tự, khi orexin peptit được dùng trong não thất với chuột chuyển gen có tế bào thần kinh orexin biến tính, việc cải thiện các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ cũng được quan sát (tài liệu phi sáng chế 3). Các nghiên cứu về chuột loại bỏ thụ thể orexin typ 2 đã đề xuất là thụ thể orexin typ 2 là quan trọng để duy trì sự hưng phấn (tài liệu phi sáng chế 4, tài liệu phi sáng chế 5). Tình trạng như vậy đề xuất rằng các chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 trở thành thuốc điều trị chứng ngủ rũ hoặc thuốc điều trị các rối loạn giấc ngủ khác có biểu hiện là buồn ngủ quá mức (tài liệu phi sáng chế 6).

Ngoài ra, được đề xuất là chất chủ vận peptit mà tác dụng theo cách chọn lọc lên thụ thể orexin typ 2 cải thiện chứng béo phì do chế độ ăn nhiều chất béo ở chuột nhắt (tài

liệu phi sáng chế 7).

Ngoài ra, được đề xuất là việc sử dụng orexin peptit trong não thất rút ngắn thời gian gây mê toàn thân của chuột cống (tài liệu phi sáng chế 8).

Ngoài ra, được đề xuất là bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ có nồng độ orexin A thấp trong huyết tương (tài liệu phi sáng chế 9).

Ngoài ra, được đề xuất là việc sử dụng orexin peptit trong não thất cải thiện khả năng duy trì trí nhớ của chuột trong mẫu tăng tốc lão hóa (SAMP8) bị rối loạn chức năng nhận thức (tài liệu phi sáng chế 10).

Ngoài ra, được đề xuất là chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 là thuốc điều trị cho bệnh suy tim (tài liệu sáng chế 1, tài liệu phi sáng chế 11).

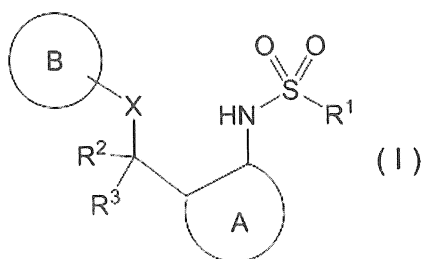
Ngoài ra, được đề xuất tình trạng buồn ngủ vào ban ngày của bệnh nhân Parkinson là do phóng xạ thần kinh orexin (tài liệu phi sáng chế 12).

Ngoài ra, được đề xuất là orexin điều chỉnh sự tạo thành xương và tổn thất xương, và chất chủ vận chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 là thuốc điều trị các bệnh liên quan đến tổn thất xương như chứng loãng xương, viêm khớp dạng thấp và tương tự (tài liệu sáng chế 2).

Ngoài ra, được đề xuất là chất chủ vận thụ thể orexin rất hữu ích cho việc dự phòng hoặc điều trị nhiễm trùng, nhiễm trùng nặng và sốc nhiễm trùng, do tỷ lệ tử vong đã được cải thiện đáng kể chỉ bằng cách sử dụng liên tục orexin từ ngoại vi ở chuột mô hình sốc nhiễm trùng (tài liệu sáng chế 3).

Do đó, hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2 được kỳ vọng hữu ích làm thuốc điều trị mới cho chứng ngủ rũ, chứng mất ngủ vô căn, chứng ngủ lịm, hội chứng ngưng thở khi ngủ, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, hội chứng ngủ rũ đi kèm với hội chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ lịm đi kèm với chứng ngủ lịm vào ban ngày (ví dụ, bệnh Parkinson, hội chứng Guillain-Barre và hội chứng Kleine Levin), bệnh Alzheimer, chứng béo phì, hội chứng kháng insulin, suy tim, bệnh liên quan đến tổn thất xương, nhiễm trùng và tương tự, ngoài ra, hữu ích làm thuốc đối kháng gây mê, thuốc dự phòng hoặc thuốc điều trị cho các tác dụng phụ và các biến chứng do gây mê.

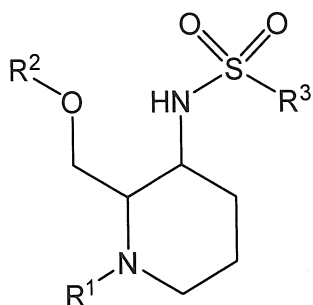
Đối với dẫn xuất sulfonamid, hợp chất có công thức



trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 4) đã được báo cáo.

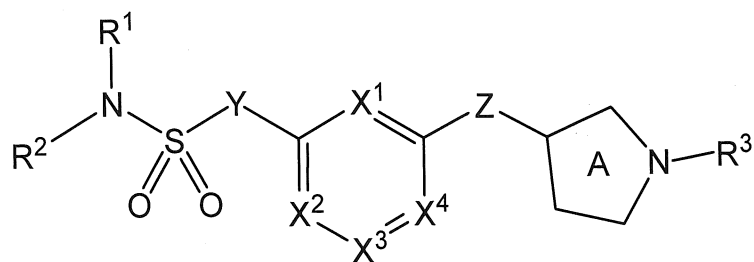
Ngoài ra, đối với các hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerine typ 2, các hợp chất sau đây đã được báo cáo.

Hợp chất có công thức



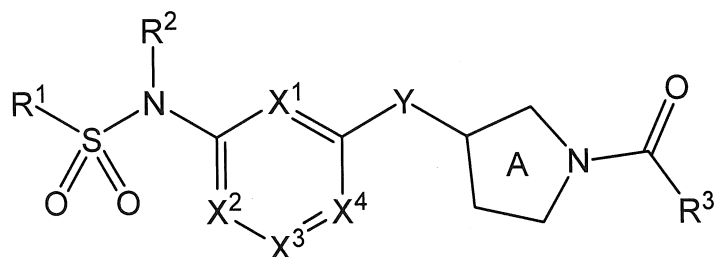
trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 5.

Hợp chất có công thức



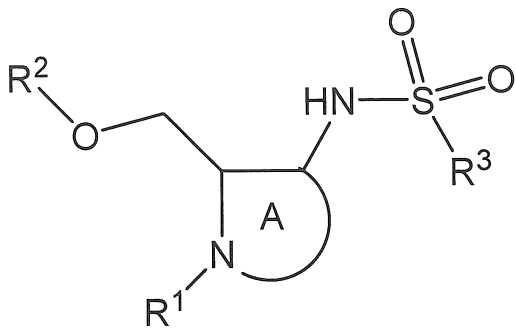
trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 6.

Hợp chất có công thức



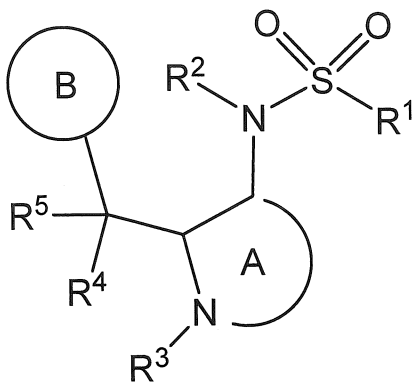
trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 7.

Hợp chất có công thức



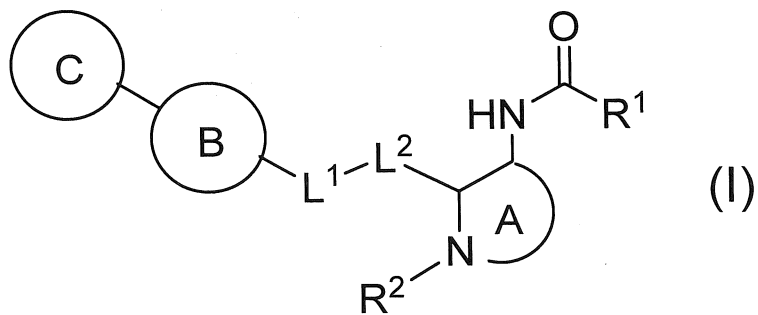
trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 8.

Hợp chất có công thức



trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 9.

Hợp chất có công thức



trong đó mỗi ký tự là như được mô tả trong tài liệu sáng chế 10.

Hợp chất có công thức



Sự phát triển của hợp chất mới có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerin typ 2 được mong đợi.

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 2] WO 2015/048091 A1

[Tài liệu sáng chế 3] WO 2015/147240 A1

[Tài liệu sáng chế 4] WO 2012/137982 A9

[Tài liệu sáng chế 5] WO 2017/135306 A1

[Tài liệu sáng chế 6] WO 2018/164191 A1

[Tài liệu sáng chế 7] WO 2018/164192 A1

[Tài liệu sáng chế 8] WO 2019/027003 A1

[Tài liệu sáng chế 9] WO 2019/027058 A1

[Tài liệu sáng chế 10] WO 2020/004536 A1

[Tài liệu sáng chế 11] WO 2020/004537 A1

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998

[Tài liệu phi sáng chế 2] Cell, Vol.98, 365-376, 1999

[Tài liệu phi sáng chế 3] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004

[Tài liệu phi sáng chế 4] Cell, Vol.98, 437-451, 1999

[Tài liệu phi sáng chế 5] Neuron, Vol.38, 715-730, 2003

[Tài liệu phi sáng chế 6] CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013

[Tài liệu phi sáng chế 7] Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009

[Tài liệu phi sáng chế 8] Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003

[Tài liệu phi sáng chế 9] Respiration, Vol.71, 575-579, 2004

[Tài liệu phi sáng chế 10] Peptits, Vol.23, 1683-1688, 2002

[Tài liệu phi sáng chế 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Các trang 2522-2533

[Tài liệu phi sáng chế 12] Brain. Vol. 130, 2007, Các trang 1586-1595

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dị vòng có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerlin typ 2.

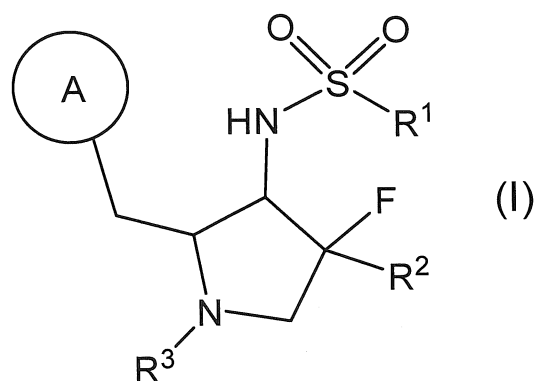
Giải pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tìm thấy là hợp chất có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó (đôi khi được gọi là hợp chất (I) trong bản mô tả này) có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerlin typ 2. Từ kết quả của các nghiên cứu sâu hơn, các tác giả đã hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế đề cập đến các mục sau đây.

[1]

Hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14

cạnh tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế;

R^3 là nhóm axyl, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế; và

vòng A là vòng hydrocacbon thơm C_{6-14} tùy ý được thế thêm, hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế thêm,

hoặc muối của nó.

[2]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm hydroxy, và
 - (c) nhóm xyano,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl,
- (3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nguyên tử halogen,

- (b) nhóm hydroxy,
 - (c) nhóm xyano, và
 - (d) nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (4) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (a) nguyên tử halogen,
 - (b) nhóm hydroxy, và
 - (c) nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,
- (6) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N-C₁₋₆ alkoxy-carbamoyl, hoặc
- (7) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N',N'-di-C₁₋₆ alkylhydrazin-cacbonyl; và

Vòng A là

- (1) vòng benzen

còn được thế bởi một phần tử thế được chọn từ

- (a) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen,
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa, và
 - (iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa, và
- (b) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkoxy,
 - (iii) nguyên tử halogen, và
 - (iv) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc

- (2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

[3]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro, hoặc
- (2) nguyên tử flo;

R^3 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,
 - (2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (a) nguyên tử halogen, và
 - (b) nhóm hydroxy,
 - (3) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc
 - (4) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl; và
- vòng A là vòng benzen
- được thế thêm bằng một nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (i) nguyên tử halogen, và
 - (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa, và
- tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

[4]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino;

R² là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nguyên tử flo;

R³ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc

(3) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl; và

vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl, và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

[5]

N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hoặc muối của nó.

[6]

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó.

[7]

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó.

[8]

Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên.

[9]

Dược phẩm theo mục [8] nêu trên, là chất chủ vận thụ thể orexin typ 2.

[10]

Được phẩm theo mục [8] nêu trên, là tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

[11]

Hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

[12]

Phương pháp hoạt hóa thụ thể orexin typ 2 ở động vật có vú, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên cho động vật có vú.

[13]

Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ ở động vật có vú, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên cho động vật có vú.

[14]

Sử dụng hợp chất hoặc muối theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên để sản xuất tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2, và hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa của mỗi phần tử thể được sử dụng trong bản mô tả này được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ khi có quy định khác, mỗi phần tử thể có ý nghĩa như sau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl” bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl và 2-ethylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví

dụ cụ thể của chúng bao gồm methyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, etyl, 2-brometyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkenyl” bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl và 5-hexenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkynyl” bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và 4-metyl-2-pentylnyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxycyclopropyl, 2,3-difloxycyclopropyl, xyclobutyl, difloxycyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl” bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl” bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-anthryl, 2-anthryl và 9-anthryl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa”

bao gồm nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etoxy, 2,2,2-trifloetoxi, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy” bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio” bao gồm metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentythio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm metylthio, diflometylthio, triflometylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentythio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl” bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl, pentanoyl, 3-metylbutanoyl, 2-metylbutanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, hexanoyl và heptanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm axetyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, tricloaxetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl và hexanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl” bao gồm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, butoxycacbonyl, isobutoxycacbonyl, sec-butoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, pentyloxycacbonyl và hexyloxycacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl” bao gồm benzoyl, 1-naphtoyl và 2-naphtoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl” bao gồm phenylaxetyl và phenylpropionyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến

14 cạnh” bao gồm nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl và furoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heterocycliccarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh” bao gồm morpholinylcarbonyl, piperidinylcarbonyl và pyrrolidinylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl” bao gồm methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl và N-ethyl-N-methylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl” bao gồm benzylcarbamoyl và phenethylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl” bao gồm methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa” bao gồm nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có từ 1 đến 7, tốt hơn là từ 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể của chúng bao gồm methylsulfonyl, diflomethylsulfonyl, triflomethylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, 4,4,4-triflobutylsulfonyl, pentylsulfonyl và hexylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{6-14} arylsulfonyl” bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “phần tử thế” bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm hydrocacbon tùy ý được thế, nhóm dị vòng tùy ý được thế, nhóm axyl, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm carbamoyl tùy ý được thế, nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thế, nhóm sulfamoyl tùy ý được thế, nhóm hydroxy tùy ý được thế, nhóm sulfanyl (SH) tùy ý được thế và nhóm silyl tùy ý được thế.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon” (kể cả “nhóm hydrocacbon” của “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế”) bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{3-10} cycloalkyl, nhóm C_{3-10} cycloalkenyl, nhóm C_{6-14} aryl và nhóm C_{7-16} aralkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có từ (các) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A dưới

đây.

[Nhóm phần tử thế A]

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm nitro,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm oxo,
- (5) nhóm hydroxy,
- (6) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa,
- (7) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtoxy),
- (8) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy),
- (9) nhóm heteroxycyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridyloxy),
- (10) nhóm heteroxycyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylloxy, piperidinylloxy),
- (11) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonxyloxy (ví dụ, axetoxy, propanoxyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonxyloxy (ví dụ, benzoyloxy, 1-naphtoxyloxy, 2-naphtoxyloxy),
- (13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonxyloxy (ví dụ, metoxycacbonxyloxy, etoxycacbonxyloxy, propoxycacbonxyloxy, butoxycacbonxyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyloxy (ví dụ, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heteroxycylcacbonxyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heteroxycylcacbonxyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcacbonxyloxy, piperidinylcacbonxyloxy),
- (18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methylsulfonyloxy, triflormethylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),
- (20) nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý được halogen hóa,

- (21) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh,
- (22) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,
- (23) nhóm formyl,
- (24) nhóm carboxy,
- (25) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được halogen hóa,
- (26) nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl,
- (27) nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl,
- (30) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-cacbonyl (ví dụ, phenyloxycacbonyl, 1-naphtyloxycacbonyl, 2-naphtyloxycacbonyl),
- (31) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-cacbonyl (ví dụ, benzyloxycacbonyl, phenetyloxycacbonyl),
- (32) nhóm carbamoyl,
- (33) nhóm thiocarbamoyl,
- (34) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,
- (35) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl),
- (36) nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl),
- (37) nhóm heteroxyclylcarbamoyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl),
- (38) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý được halogen hóa,
- (39) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl,
- (40) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),
- (41) nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý được halogen hóa,
- (42) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfinyl (ví dụ, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),
- (43) nhóm heteroxyclylsulfinyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),

- (44) nhóm amino,
- (45) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (ví dụ, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-metylamino),
- (46) nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} arylamino (ví dụ, phenylamino),
- (47) nhóm heteroxycyclamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamino),
- (48) nhóm C_{7-16} aralkylamino (ví dụ, benzylamino),
- (49) nhóm formylamino,
- (50) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonylamino (ví dụ, axetylamino, propanoylamino, butanoylamino),
- (51) nhóm (C_{1-6} alkyl)(C_{1-6} alkyl-cacbonyl) amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamino),
- (52) nhóm C_{6-14} aryl-cacbonylamino (ví dụ, phenylcacbonylamino, naphtylcacbonylamino),
- (53) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonylamino (ví dụ, metoxycacbonylamino, etoxycacbonylamino, propoxycacbonylamino, butoxycacbonylamino, tert-butoxycacbonylamino),
- (54) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-cacbonylamino (ví dụ, benzyloxycacbonylamino),
- (55) nhóm C_{1-6} alkylsulfonylamino (ví dụ, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino),
- (56) nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino),
- (57) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa,
- (58) nhóm C_{2-6} alkenyl,
- (59) nhóm C_{2-6} alkynyl,
- (60) nhóm C_{3-10} xycloalkyl,
- (61) nhóm C_{3-10} xycloalkenyl, và
- (62) nhóm C_{6-14} aryl.

Số phần tử thế trong “nhóm hydrocacbon tùy ý được thế” nêu trên là, ví dụ, từ 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là hai hoặc lớn hơn, thì các phần tử thế tương ứng có thể là giống hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng” (kể cả “nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng tùy ý được thế”) bao gồm (i) nhóm dị vòng thơm, (ii) nhóm dị vòng không thơm và (iii) nhóm dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhóm chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” (kể cả “nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là từ 5 đến 10 cạnh) chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm các nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl và tương tự; và các nhóm dị vòng thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) dung hợp có từ 8 đến 14 cạnh như benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, furopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphtho[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” (kể cả “nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là có từ 4 đến 10 cạnh) chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy làm nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh như aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidinyl,

oxetanyl, thietanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazoliny, imidazolidinyl, oxazoliny, oxazolidinyl, pyrazoliny, pyrazolidinyl, thiazoliny, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisooxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranly, tetrahydropyranly, tetrahydrothiopyranyl, morpholiny, thiomorpholiny, azepanyl, diazepanyl, azepiny, oxepanyl, azocanyl, diazocanyl và tương tự; và các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (tốt hơn là hai vòng hoặc ba vòng) dung hợp có từ 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisoithiazolyl, dihydronaphtho[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinoliziny, indoliny, isoindoliny, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinyl, tetrahydrobenzazepiny, tetrahydroquinoxaliny, tetrahydrophenanthridinyl, hexahydrophenothiazinyl, hexahydrophenoxazinyl, tetrahydrophthalazinyl, tetrahydronaphthyridinyl, tetrahydroquinazoliny, tetrahydrocinnoliny, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carboliny, tetrahydroacrydiny, tetrahydrophenazinyl, tetrahydrothioxanthenyl, octahydroisoquinolyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, tốt hơn là các ví dụ về “nhóm dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 10 cạnh” bao gồm quinuclidiny và 7-azabixyclo[2.2.1]heptanyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng chứa nito” bao gồm “nhóm dị vòng” chứa ít nhất một nguyên tử nito làm nguyên tử cấu tạo vòng.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng tùy ý được thế” bao gồm nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên.

Số phần tử thế trong “nhóm dị vòng tùy ý được thế” là, ví dụ, 1 đến 3. Nếu số phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, thì phần tử thế tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm thiocarbamoyl, nhóm sulfinoyl, nhóm sulfo, nhóm sulfamoyl và nhóm phosphono, mỗi nhóm tùy ý có từ “1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm dị

vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm amino và nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-amino, mỗi trong số các nhóm này tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino và nhóm carbamoyl”.

Các ví dụ về “nhóm axyl” cũng bao gồm nhóm hydrocacbon-sulfonyl, nhóm heterocyclylsulfonyl, nhóm hydrocacbon-sulfinyl và nhóm heterocyclylsulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocacbon-sulfonyl nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocacbon, nhóm heterocyclylsulfonyl nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocacbon-sulfinyl nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocacbon và nhóm heterocyclylsulfinyl nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm dị vòng.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{2-6} alkenyl-cacbonyl (ví dụ, crotonoyl), nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (ví dụ, xyclobutancacbonyl, xyclopentancacbonyl, xyclohexancacbonyl, xycloheptancacbonyl), nhóm C_{3-10} xycloalkenyl-cacbonyl (ví dụ, 2-xyclohexenecacbonyl), nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryloxy-cacbonyl (ví dụ, phenyloxy-cacbonyl, naphtyloxy-cacbonyl), nhóm C_{7-16} aralkyloxy-cacbonyl (ví dụ, benzyloxy-cacbonyl, phenetyloxy-cacbonyl), nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-carbamoyl (ví dụ, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-carbamoyl (ví dụ, xyclopropylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl), nhóm N- C_{1-6} alkyl-N',N'-di- C_{1-6} alkylhydrazin-cacbonyl, nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, methylthiocarbamoyl, N-etyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (ví dụ, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (ví dụ, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl),

nhóm heterocyclylthiocarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfinio, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl (ví dụ, metylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, nhóm phosphono và nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylphosphono (ví dụ, dimethylphosphono, diethylphosphono, diisopropylphosphono, dibutylphosphono).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm amino tùy ý được thể” bao gồm nhóm amino tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino tùy ý được thể bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C₁₋₆ alkyl)amino (ví dụ, metylamino, triflometylamino, dimethylamino, etylamino, diethylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenylamino (ví dụ, diallylamino), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkylamino (ví dụ, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ arylamino (ví dụ, phenylamino), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkylamino (ví dụ, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di-(tùy ý được halogen hóa C₁₋₆ alkyl)-cacbonylamino (ví dụ, axetylamin, propionylamin), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbonylamino (ví dụ, benzoylamin), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonylamino (ví dụ, benzylcacbonylamin), nhóm mono- hoặc di- heteroxyclylcacbonylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoylamin, isonicotinoylamin), nhóm mono- hoặc di- heteroxyclylcacbonylamino không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcacbonylamin), nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkoxy-cacbonylamino (ví dụ, tert-butoxycacbonylamin), nhóm heteroxyclylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamin), nhóm carbamoylamin, nhóm (mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl)amin (ví dụ, metylcarbamoylamin), nhóm (mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl)amin (ví dụ, benzylcarbamoylamin), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonylamin (ví dụ,

metylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonylamino (ví dụ, phenylsulfonylamino), nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-cacbonyl)amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamo) và nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl)amino (ví dụ, N-benzoyl-N-metylamo).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm carbamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm carbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm carbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-carbamoyl (ví dụ, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbamoyl (ví dụ, xyclopropylcarbamoyl, xyclohexylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl nhóm, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-cacbonyl-carbamoyl (ví dụ, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl-carbamoyl (ví dụ, benzoylcarbamoyl) và nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm thiocarbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm thiocarbamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, methylthiocarbamoyl, ethylthiocarbamoyl, dimethylthiocarbamoyl, diethylthiocarbamoyl, N-ethyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (ví dụ, diallylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (ví dụ, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzylthiocarbamoyl, phenethylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, axetylthiocarbamoyl, propionylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzoylthiocarbamoyl) và nhóm heteroxycylthiocarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthiocarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfamoyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-cacbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxycylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfamoyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (ví dụ, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-etyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (ví dụ, diallylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (ví dụ, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-sulfamoyl (ví dụ, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-sulfamoyl (ví dụ, benzylsulfamoyl, phenethylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-cacbonyl-sulfamoyl (ví dụ, axetylsulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-cacbonyl-sulfamoyl (ví dụ, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxycylsulfamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy tùy ý được thể” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyl, nhóm heteroxyclylcacbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy tùy ý được thể bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₂₋₆ alkenyloxy (ví dụ, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenlyloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyloxy (ví dụ, xyclohexyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyloxy (ví dụ, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyloxy (ví dụ, benzoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-cacbonyloxy (ví dụ, benzylcacbonyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy), nhóm heteroxyclylcacbonyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcacbonyloxy), nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyloxy (ví dụ, tert-butoxycacbonyloxy), nhóm heteroxyclyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, methylcarbamoyloxy), nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyloxy (ví dụ, benzylcarbamoyloxy), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy (ví dụ, methylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy) và nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy (ví dụ, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfanyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm sulfanyl tùy ý có “phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonyl và nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A” và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfanyl tùy ý được thể bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₂₋₆ alkenylthio (ví dụ, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio,

3-hexenylthio), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkylthio (ví dụ, cyclohexylthio), nhóm C₆₋₁₄ arylthio (ví dụ, phenylthio, naphtylthio), nhóm C₇₋₁₆ aralkylthio (ví dụ, benzylthio, phenethylthio), nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonylthio (ví dụ, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C₆₋₁₄ aryl-cacbonylthio (ví dụ, benzoylthio), nhóm có từ 5 đến 14 cạnh aromatic heteroxyclylthio (ví dụ, pyridylthio) và nhóm thio được halogen hóa (ví dụ, pentaflorothio).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm silyl tùy ý được thể” bao gồm nhóm silyl tùy ý có “1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl và nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, mỗi trong số chúng tùy ý có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm silyl tùy ý được thể bao gồm nhóm tri-C₁₋₆ alkylsilyl (ví dụ, trimethylsilyl, tert-butyl(dimethyl)silyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocacbon” bao gồm vòng hydrocacbon thơm C₆₋₁₄, C₃₋₁₀ xycloalkan và C₃₋₁₀ xycloalken.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “vòng hydrocacbon thơm C₆₋₁₄” bao gồm benzen và naphtalen.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ xycloalkan” bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan và xyclooctan.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “C₃₋₁₀ xycloalken” bao gồm xyclopropen, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten và xycloocten.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng” bao gồm dị vòng thơm và dị vòng không thơm, mỗi chất chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng thơm” bao gồm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là từ 5 đến 10 cạnh) chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Tốt hơn là các ví dụ về “dị vòng thơm” bao gồm dị vòng thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh như thiophen, furan, pyrol, imidazol, pyrazol, thiazol, isothiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, triazol, tetrazol, triazin và tương tự; và

dị vòng thơm đa vòng dung hợp (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) có từ 8 đến 14 cạnh như benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, benzotriazol, imidazopyridin, thienopyridin, furopyridin, pyrolopyridin, pyrazolopyridin, oxazolopyridin, thiazolopyridin, imidazopyrazin, imidazopyrimidin, thienopyrimidin, fuopyrimidin, pyrolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, oxazolopyrimidin, thiazolopyrimidin, pyrazolopyrimidin, pyrazolotriazin, naphto[2,3-b]thiophen, phenoxathiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, isoquinolin, quinolin, phthalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, carbazol, β -carbolin, phenanthridin, acridin, phenazin, phenothiazin, phenoxazin và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng không thơm” bao gồm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là từ 4 đến 10 cạnh) chứa, làm nguyên tử cấu tạo vòng ngoài nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Tốt hơn là các ví dụ về “dị vòng không thơm” bao gồm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh như aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, tetrahydrothiophen, tetrahydrofuran, pyrolin, pyrolidin, imidazolin, imidazolidin, oxazolin, oxazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, thiazolin, thiazolidin, tetrahydroisothiazol, tetrahydrooxazol, tetrahydroisoxazol, piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, dihydropyridin, dihydrothiopyran, tetrahydropyrimidin, tetrahydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, morpholin, thiomorpholin, azepan, diazepan, azepin, azoxan, diazoxan, oxepan và tương tự; và dị vòng không thơm đa vòng dung hợp (tốt hơn là hai hoặc ba vòng) từ 9 đến 14 cạnh như dihydrobenzofuran, dihydrobenzimidazol, dihydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, dihydrobenzisothiazol, dihydronaphto[2,3-b]thiophen, tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, 4H-quinolizin, indolin, isoindolin, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, tetrahydrobenzazepin, tetrahydroquinoxalin, tetrahydrophenanthridin, hexahydrophenothiazin, hexahydrophenoxazin, tetrahydrophthalazin, tetrahydronaphthyridin, tetrahydroquinazolin, tetrahydroxinolin, tetrahydrocarbazol, tetrahydro- β -carbolin, tetrahydroacridin, tetrahydrophenazin, tetrahydrothioxanthen, octahydroisoquinolin và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “dị vòng chứa nitơ” bao gồm dị vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ làm nguyên tử cấu tạo vòng, từ trong số các “dị vòng”.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino” bao gồm metylamino, dimethylamino, etylamino, diethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, pentylamino, isopentylamino, neo-pentylamino, 1-ethylpropylamino, hexylamino, isohexylamino, 1,1-dimethylbutylamino, 2,2-dimethylbutylamino, 3,3-dimethylbutylamino, 2-ethylbutylamino và tương tự.

Định nghĩa mỗi ký tự trong công thức (I) được giải thích chi tiết sau đây.

R¹ là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế”, “nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế”, “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế” và “nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế” nêu trên bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A. Số phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là 2 hoặc lớn hơn, các phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

R¹ tốt hơn là

- (1) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl, etyl),
- (2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino tùy ý được thế (ví dụ, dimethylamino), hoặc
- (3) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế (ví dụ, xyclopropyl).

R¹ tốt hơn nữa là

- (1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),
- (2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (ví dụ, dimethylamino), hoặc
- (3) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

R¹ còn tốt hơn nữa là

- (1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl), hoặc
- (2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (ví dụ, dimethylamino).

R² là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm

C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế” và “nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế” nêu trên bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A. Số phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là 2 hoặc lớn hơn, các phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

R^2 tốt hơn là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl).

R^2 tốt hơn nữa là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl).

R^2 còn tốt hơn nữa là

- (1) nguyên tử hydro, hoặc
- (2) nguyên tử flo.

R^3 là nhóm axyl, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế”, “nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế”, “nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế”, “nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế” và “nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế” nêu trên bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A. Số phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là 2 hoặc lớn hơn, các phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

R^3 tốt hơn là nhóm axyl.

R^3 tốt hơn nữa là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, 2-metylpropanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, butanoyl, 2-metylbutanoyl),

- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl),
- (3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)),
- (4) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế (tốt hơn là nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl)),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl tùy ý được thế (ví dụ, dimethylcarbamoyl),
- (6) nhóm N- C_{1-6} alkyl-N- C_{1-6} alkoxy-carbamoyl tùy ý được thế (ví dụ, N-metyl-N-metoxycarbamoyl), hoặc
- (7) nhóm N- C_{1-6} alkyl-N',N'-di- C_{1-6} alkylhydrazin-cacbonyl (ví dụ, N-metyl-N',N'-dimethylhydrazin-cacbonyl).

R^3 còn tốt hơn nữa là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, butanoyl, 2-metylbutanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (b) nhóm hydroxy, và
 - (c) nhóm xyano,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl (ví dụ, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl),
- (3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
 - (b) nhóm hydroxy,
 - (c) nhóm xyano, và
 - (d) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (4) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm

heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm hydroxy, và

(c) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimetylcabamoyl),

(6) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N-C₁₋₆ alkoxy-carbamoyl (ví dụ, N-metyl-N-metoxycabamoyl), hoặc

(7) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N',N'-di-C₁₋₆ alkylhydrazin-cacbonyl (ví dụ, N-metyl-N',N'-dimetylhydrazinacabamoyl).

R³ vẫn tốt hơn nữa là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl, butanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (gốc C₃₋₁₀ xycloalkyl của nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm hydroxy,

(3) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl), hoặc

(4) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimetylcabamoyl).

R³ thậm chí tốt hơn nữa là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (gốc C₃₋₁₀ xycloalkyl của nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn

từ

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
- (b) nhóm hydroxy,
- (3) nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcabonyl, azetidinylcabonyl), hoặc
- (4) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimethylcarbamoyl).

R^3 đặc biệt tốt hơn là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cabonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (2) nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcabonyl, azetidinylcabonyl), hoặc
- (3) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimethylcarbamoyl).

Vòng A là vòng hydrocacbon thơm C_{6-14} tùy ý được thế thêm, hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế thêm.

Vòng A tùy ý có (các) phần tử thế ngoài vòng $-CH_2$ -pyrolidin trong công thức (I). Các ví dụ về phần tử thế bao gồm các “phần tử thế” nêu trên. Số phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là 2 hoặc lớn hơn, các phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

Vòng A tốt hơn là

- (1) vòng benzen tùy ý được thế thêm, hoặc
- (2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm (ví dụ, thiazol, pyridin).

Vòng A tốt hơn nữa là

- (1) vòng benzen

còn được thế bởi một phần tử thế được chọn từ

- (a) nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, diflometyl), và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metoxy, diflometoxy), và

(b) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và nhóm hydroxy,
- (ii) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
- (iv) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (ví dụ, etoxycacbonyl), và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

(2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, thiazol, pyridin) được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Vòng A còn tốt hơn nữa là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

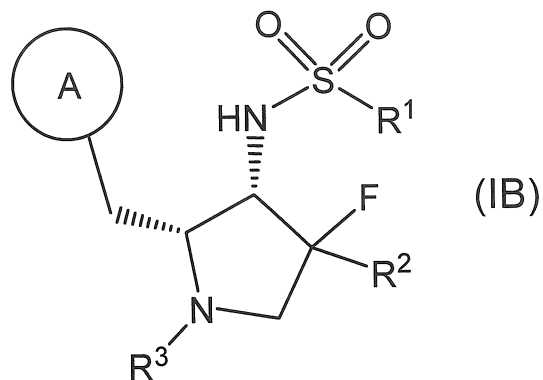
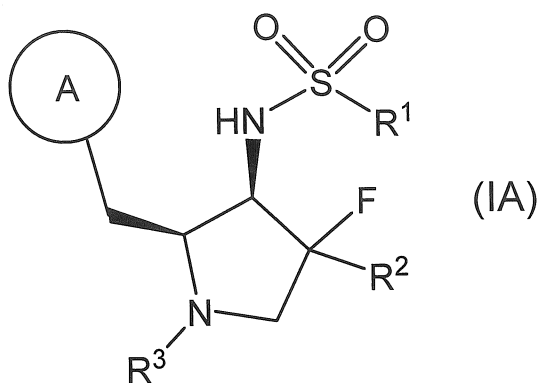
- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, methyl, diflometyl), và
- tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Vòng A đặc biệt tốt hơn là vòng benzen

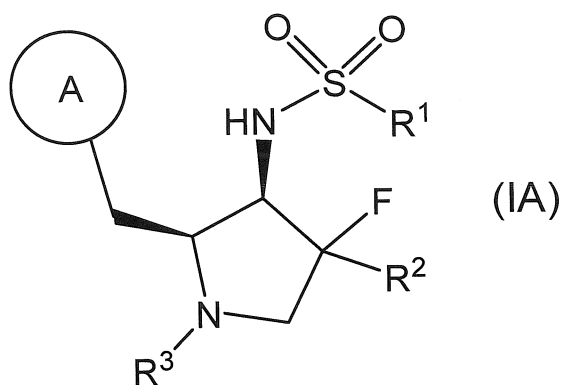
được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl), và
- tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Liên quan đến vòng pyrrolidin của hợp chất (I), cấu tạo dựa trên nguyên tử cacbon mà -NHSO₂R¹ được liên kết vào và nguyên tử cacbon mà -CH₂-vòng A được liên kết vào tốt hơn là dạng cis. Nghĩa là, tốt hơn là hợp chất (I) có công thức (IA) hoặc (IB):



trong đó mỗi ký tự được xác định như ở trên,
tốt hơn nữa là có công thức (IA):



trong đó mỗi ký tự được xác định như ở trên.

Tốt hơn là các ví dụ về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất sau đây. Các hợp chất này tốt hơn là có các công thức (IA) hoặc (IB) nêu trên, tốt hơn nữa là có công thức (IA).

[Hợp chất A]

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl, etyl),
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino tùy ý được thế (ví dụ, dimethylamino), hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế (ví dụ, xyclopropyl);

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế (ví dụ, metyl);

R^3 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, 2-metylpropanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, butanoyl, 2-metylbutanoyl),
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl tùy ý được thế (ví dụ, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl),
- (3) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl tùy ý được thế (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)),
- (4) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế (tốt hơn là nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl)),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl tùy ý được thế (ví dụ, dimethylcarbamoyl),
- (6) nhóm N- C_{1-6} alkyl-N- C_{1-6} alkoxy-carbamoyl tùy ý được thế (ví dụ, N-metyl-N-metoxycarbamoyl), hoặc
- (7) nhóm N- C_{1-6} alkyl-N',N'-di- C_{1-6} alkylhydrazin-cacbonyl (ví dụ, N-metyl-N',N'-dimetylhydrazin-carbonyl); và

Vòng A là

- (1) vòng benzen tùy ý được thế thêm, hoặc
- (2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế thêm (ví dụ, thiazol, pyridin).

[Hợp chất B]

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl),
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (ví dụ, dimethylamino), hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, butanoyl, 2-metylbutanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm hydroxy, và

(c) nhóm xyano,

(2) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (ví dụ, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl),

(3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (gốc C₃₋₁₀ xycloalkyl của nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm hydroxy,

(c) nhóm xyano, và

(d) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(4) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm hydroxy, và

(c) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimetylcarbamoyl),

(6) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N-C₁₋₆ alkoxy-carbamoyl (ví dụ, N-metyl-N-metoxycarbamoyl), hoặc

(7) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N',N'-di-C₁₋₆ alkylhydrazin-cacbonyl (ví dụ, N-metyl-N',N'-dimetylhydrazinyl); và

Vòng A là

(1) vòng benzen

còn được thế bởi một phần tử thế được chọn từ

(a) nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom),

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, diflometyl), và

(iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metoxy, diflometoxy), và

(b) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (tốt hơn là nhóm dị vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, oxazolyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo) và nhóm hydroxy,

(ii) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),

(iii) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(iv) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl (ví dụ, etoxycacbonyl), và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

(2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, thiazol, pyridin) được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

[Hợp chất C]

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),

(2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (ví dụ, dimethylamino), hoặc

(3) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R² là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nguyên tử flo;

R³ là

(1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl, butanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm hydroxy,

(3) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, tetrahydrofurylcacbonyl, azetidinylcacbonyl), hoặc

(4) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimethylcarbamoyl); và

Vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metyl, diflometyl), và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

[Hợp chất D]

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là

(1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl), hoặc

(2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino (ví dụ, dimethylamino);

R^2 là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nguyên tử flo;

R^3 là

(1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (gốc C₃₋₁₀ xycloalkyl của nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý (ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylcacbonyl)) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm hydroxy,

(3) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, azetidinylcacbonyl), hoặc

(4) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimethylcarbamoyl); và

Vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

[Hợp chất E]

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, etyl), hoặc

(2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (ví dụ, dimethylamino);

R² là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nguyên tử flo;

R³ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl (ví dụ, 2-metylpropanoyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, oxetanylcacbonyl, azetidinylcacbonyl), hoặc

(3) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, dimethylcarbamoyl); và

Vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C_{6-14} aryl (ví dụ, phenyl) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo).

Các ví dụ cụ thể về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 616 được đề cập bên dưới.

Cụ thể, hợp chất (I) tốt hơn là

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 1);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 2);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 3);

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 5);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 56);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 66);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 67);

N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 87);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 91);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-

methylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 94);

N-{(2S,3R)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 144);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 146);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 225);

N-{(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 236);

N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 302);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 375);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 380);

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 433);

N'-{(2S,3R)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 443);

N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 450);

N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 451);

(2S,3R,4S)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit hoặc muối của nó (Ví dụ 459);

N'-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 462);

N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-

yl)methylpyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 463); hoặc N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-cacbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]-N,N-dimethylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 542).

Hợp chất (I) đặc biệt tốt hơn là

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 1);

N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 3);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 94);

N'-{(2S,3R)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]-N,N-dimethylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 443);

N-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó (Ví dụ 451);

(2S,3R,4S)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-N,N-dimethylpyrrolidin-1-carboxamit hoặc muối của nó (Ví dụ 459);

N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]-N,N-dimethylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 463); hoặc

N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-cacbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylpyrrolidin-3-yl]-N,N-dimethylsulfuric diamit hoặc muối của nó (Ví dụ 542).

Đối với muối của hợp chất có công thức (I), muối được dụng được ưu tiên hơn, và các ví dụ về muối này bao gồm muối bazơ vô cơ, muối bazơ hữu cơ, muối axit vô cơ, muối axit hữu cơ, muối amino axit có tính axit hoặc bazơ và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối bazơ vô cơ bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và tương tự, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và tương tự, muối nhôm, muối amoni và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối bazơ hữu cơ bao gồm muối của trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin[tris(hydroxymethyl)metylamin], tert-butylamin, xyclohexylamin, benzylamin,

dixyclohexylamin, N,N-dibenzyletylendiamin và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối axit vô cơ bao gồm muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối axit hữu cơ bao gồm muối của axit fomic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối amino axit có tính bazơ bao gồm muối của arginin, lyzin, ornithin và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về muối amino axit có tính axit bao gồm muối của axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế được giải thích bên dưới.

Hợp chất nguyên liệu thô và chất phản ứng được sử dụng và mỗi hợp chất thu được ở mỗi bước trong phương pháp sản xuất sau đây có thể ở dạng muối, và các ví dụ về muối này bao gồm các muối tương tự với các muối của hợp chất có công thức (I), và tương tự.

Khi hợp chất thu được ở mỗi bước là dạng tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối mục tiêu theo phương pháp đã biết. Khi hợp chất thu được ở mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do mục tiêu hoặc muối khác theo phương pháp đã biết.

Hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được sử dụng trực tiếp làm hỗn hợp phản ứng hoặc làm sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, hợp chất thu được ở mỗi bước có thể được tách và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn, sắc ký cột và tương tự.

Khi hợp chất nguyên liệu thô và chất phản ứng được sử dụng ở mỗi bước có bán sẵn trên thị trường, sản phẩm thương mại có bán sẵn cũng có thể được sử dụng trực tiếp.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 10 phút đến 8 giờ, trừ khi được xác định khác.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ -78°C đến 300°C , tốt hơn là -78°C đến 150°C , trừ khi được xác định khác.

Trong phản ứng ở mỗi bước, mặc dù áp suất thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ 1 atm đến 20 atm, tốt hơn là từ 1 atm đến 3 atm, trừ khi được xác định khác.

Thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator được sản xuất bởi Biotage và tương tự có thể được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước. Mặc dù nhiệt độ phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C , tốt hơn là từ 50°C đến 250°C , trừ khi được xác định khác. Mặc dù thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi cần được sử dụng, nhưng thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 phút đến 8 giờ, trừ khi được xác định khác.

Trong phản ứng ở mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng với lượng từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, tương ứng với cơ chất, trừ khi được xác định khác. Khi chất phản ứng được sử dụng làm chất xúc tác, chất phản ứng được sử dụng với lượng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, tương ứng với cơ chất. Khi chất phản ứng được sử dụng làm dung môi phản ứng, chất phản ứng được sử dụng theo lượng dung môi.

Trừ khi được xác định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện mà không có dung môi, hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất nguyên liệu thô trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong các ví dụ và các dung môi sau đây.

rượu: metanol, etanol, tert-butyl alcohol, 2-metoxietanol và tương tự;

ete: diethyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan và tương tự;

hydrocacbon thơm: clobenzen, toluen, xylen và tương tự;

hydrocacbon bão hòa: cyclohexan, hexan và tương tự;

amit: N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon và tương tự;

hydrocacbon được halogen hóa: diclometan, cacbon tetraclorea và tương tự;

nitril: axetonitril và tương tự;

sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

bazơ hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

anhydrit: axetic anhydrit và tương tự;

axit hữu cơ: axit fomic, axit axetic, axit trifloaxetic và tương tự;

axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric và tương tự;

este: etyl axetat và tương tự;

keton: axeton, metyl etyl keton và tương tự;

nước.

Dung môi nêu trên có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại trong số chúng theo tỷ lệ thích hợp.

Khi bazơ được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước, ví dụ của chúng bao gồm các bazơ được mô tả trong các ví dụ và các bazơ sau đây.

các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magie hydroxit, natri carbonat, canxi carbonat, natri hydro carbonat và tương tự;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, imidazol, piperidin và tương tự;

các alkoxit kim loại: natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự;

các hydrua của kim loại kiềm: natri hydrua và tương tự;

các amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit và tương tự;

các lithi hữu cơ: n-butyllithi và tương tự.

Khi axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng cho phản ứng ở mỗi bước, các ví dụ của chúng bao gồm các axit hoặc chất xúc tác axit được mô tả trong các ví dụ và các axit và chất xúc tác axit sau đây.

axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric và tương tự;

axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic và tương tự;

axit Lewis: phức hợp boron triflorua dietyl ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, sắt clorua khan và tương tự.

Trừ khi được xác định khác, phản ứng ở mỗi bước được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, phản ứng Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 - Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (được dịch bởi Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, hoặc tương tự, hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ.

Ở mỗi bước, phản ứng bảo vệ hoặc loại bảo vệ của nhóm chức được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu “Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed”, Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); “Protecting Groups 3rd Ed.” Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), hoặc tương tự, hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy của rượu và tương tự và nhóm hydroxy phenol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như metoxymetyl ete, benzyl ete, tert-butyl dimethylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carboxylat este như axetat este và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonat este như metansulfonat este và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carbonat este như tert-butylcarbonat và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm cacbonyl của aldehyt bao gồm các nhóm bảo vệ loại axetal như dimethylaxetal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại axetal có vòng như 1,3-dioxan và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm cacbonyl của keton bao gồm các nhóm bảo

vệ loại ketal như dimethylketal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại ketal có vòng như 1,3-dioxan và tương tự; các nhóm bảo vệ loại oxim như O-metyloxim và tương tự; các nhóm bảo vệ loại hydrazon như N,N-dimethylhydrazon và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại este như metyl este và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như N,N-dimetylamit và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho thiol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như benzyl thioete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este như thioaxetat este, thiocarbonat, thiocarbamat và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amino và dị vòng thơm như imidazol, pyrol, indol và tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như benzyl carbamat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như axetamit và tương tự; các nhóm bảo vệ loại alkyl amin như N-triphenylmetylamín và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như metansulfonamit và tương tự, và tương tự.

Các nhóm bảo vệ loại có thể được loại bỏ theo phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp sử dụng axit, bazơ, tia cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat, trialkylsilyl halid (ví dụ, trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua) và tương tự, phương pháp khử, và tương tự.

Khi phản ứng khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử cần được sử dụng bao gồm các hydrua của kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxiborohydrua, natri xyanoborohydrua, diisobutylaluminum hydrua (DIBAL-H), natri borohydrua, tetrametylamoni triaxetoxiborohydrua và tương tự; các boran như phức hợp boran tetrahydrofuran và tương tự; Raney niken; Raney coban; hydro; axit fomic; trietylsilan và tương tự. Khi liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon được khử, phương pháp sử dụng chất xúc tác như paladi-cacbon, chất xúc tác của Lindlar và tương tự có thể được sử dụng.

Khi phản ứng oxy hóa được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất oxy hóa cần được sử dụng bao gồm các peroxit như axit m-cloperbenzoic (mCPBA), hydro peroxit, tert-butylhydroperoxit và tương tự; các perchlorat như tetrabutylamoni perchlorat và tương tự; các clorat như natri clorat và tương tự; các clorit như natri clorit và tương tự; các

periodat như natri periodat và tương tự; các chất phản ứng iot hóa trị cao như iodosylbenzen và tương tự; các chất phản ứng chứa mangan như mangan dioxit, kali permanganat và tương tự; các loại chì như chì tetraaxetat và tương tự; các chất phản ứng chứa crom như pyridinium clochromat (PCC), pyridinium dichromat (PDC), chất phản ứng Jones và tương tự; các hợp chất halogen như N-bromsuccinimit (NBS) và tương tự; oxy; ozon; phức hợp lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetroxit; selen dioxit; 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) và tương tự.

Khi phản ứng tạo vòng gốc được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khơi mào gốc cần được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như azobisisobutyronitril (AIBN) và tương tự; các chất khơi mào gốc có thể hòa tan nước như axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; trietylboron trong môi trường không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Các ví dụ về chất phản ứng gốc cần được sử dụng bao gồm tributylstanan, tris(trimetylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, sa iodia và tương tự.

Khi phản ứng Wittig được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng Wittig cần được sử dụng bao gồm các alkyliden phosphoran và tương tự. Các alkyliden phosphoran có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách làm phản ứng muối phospho với bazơ mạnh.

Khi phản ứng Horner-Emmons được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng cần được sử dụng bao gồm các phosphonoaxetat như metyl dimetylphosphonoaxetat, etyl dietylphosphonoaxetat và tương tự; và các bazơ như các hydrua của kim loại kiềm, các lithi hữu cơ và tương tự.

Khi phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện ở mỗi bước, kết hợp của axit Lewis và axit clorua hoặc kết hợp của axit Lewis và chất alkylat hóa (ví dụ, alkyl halid, rượu, olefin v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng. Theo cách khác, axit hữu cơ hoặc axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay vì axit Lewis, và anhydrit như axetic anhydrit và tương tự cũng có thể được sử dụng thay vì axit clorua.

Khi phản ứng thế ưa nhân thơm được thực hiện ở mỗi bước, nucleophile (ví dụ, amin, imidazol v.v.) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng cộng ưa nhân bằng carbo anion, phản ứng cộng 1,4 (phản ứng cộng

Michael) bằng carbo anion hoặc phản ứng thế u nhân bằng carbo anion được thực hiện ở mỗi bước, và các ví dụ về bazơ cần được sử dụng để tạo ra carbo anion bao gồm các lithi hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự.

Khi phản ứng Grignard được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng Grignard cần được sử dụng bao gồm arylmagie halid như phenylmagie bromua và tương tự; và alkylmagie halid như metylmagie bromua và tương tự. Chất phản ứng Grignard có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, cho phản ứng alkyl halid hoặc aryl halid với magie kim loại trong ete hoặc tetrahydrofuran làm dung môi.

Khi phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được thực hiện ở mỗi bước, hợp chất có nhóm metylen hoạt hóa có hai nhóm rút electron (ví dụ, axit malonic, dietyl malonat, malononitril v.v.) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng Vilsmeier-Haack được thực hiện ở mỗi bước, phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng azit hóa của rượu, alkyl halid hoặc sulfonat được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất azit hóa cần được sử dụng bao gồm diphenylphosphorylazit (DPPA), trimetylsilylazit, natri azit và tương tự. Ví dụ, đối với phản ứng azit hóa của rượu, phương pháp sử dụng diphenylphosphorylazit và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilylazit và axit Lewis, và tương tự được sử dụng.

Khi phản ứng amin hóa khử được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử cần được sử dụng bao gồm natri triaxetoxymetaphorohydrat, natri xyanoborohydrat, hydro, axit formic và tương tự. Khi cơ chất là hợp chất amin, các ví dụ về hợp chất cacbonyl cần được sử dụng bao gồm paraformaldehyt, các aldehyt như axetaldehyde và tương tự, và các keton như xyclohexanon và tương tự. Khi cơ chất là hợp chất cacbonyl, các ví dụ về amin cần được sử dụng bao gồm amoniac, các amin sơ cấp như metylamin và tương tự; các amin thứ cấp như dimetylamin và tương tự, và tương tự.

Khi phản ứng Mitsunobu được thực hiện ở mỗi bước, azodicarboxylat (ví dụ, dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) v.v.) và triphenylphosphin được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng tạo ure được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng cần được sử dụng bao gồm axyl halid như clorua axit, bromua axit và tương tự; các axit carboxylic hoạt hóa như anhydrit axit, các este được hoạt hóa, các sulfat và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa của axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ carbodiimit như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSCD) và tương tự; các chất ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; các chất ngưng tụ carbonat như 1,1-cacbonylidiimidazol (CDI) và tương tự; diphenylphosphoryl azit (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphonium (chất phản ứng BOP); 2-clo-1-metyl-pyridinium iodua (chất phản ứng Mukaiyama); thionyl clorua; các alkyl haloformat thấp như etyl cloformat và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphorat (HATU); axit sulfuric; các kết hợp của chúng và tương tự. Khi chất ngưng tụ carbodiimit được sử dụng, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimit (HOSu), dimetylaminopyridin (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung vào hệ phản ứng.

Khi phản ứng kết hợp được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại cần được sử dụng bao gồm hợp chất paladi như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), diclobis(trietylphosphin)paladi(II), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua và tương tự; hợp chất niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken(0) và tương tự; hợp chất rodi như tris(triphenylphosphin)rodi(III) clorua và tương tự; hợp chất coban; hợp chất đồng như đồng oxit, đồng (I) iodua và tương tự; hợp chất platin và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được thêm vào hệ phản ứng, và các ví dụ của chúng bao gồm các bazơ vô cơ và tương tự.

Khi phản ứng thiocacbonyl hóa được thực hiện ở mỗi bước, phospho pentasulfit thường được sử dụng làm chất thiocacbonyl hóa. Theo cách khác, chất phản ứng có cấu tạo 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfit (ví dụ, 2,4-bis(4-metoxypheyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfit (chất phản ứng Lawesson) v.v.) cũng có thể được sử dụng thay vì phospho pentasulfit.

Khi phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa cần được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimit, N-bromsuccinimit (NBS), N-

closucxinimit (NCS), brom, sulfuryl clorua và tương tự. Ngoài ra, phản ứng có thể được thúc đẩy bằng cách cho chất khơi mào gốc như nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxit, azobisisobutyronitril và tương tự qua hệ phản ứng.

Khi phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa cần được sử dụng bao gồm các axit hydrohalic và các halid axit của axit vô cơ, đặc biệt là, axit clohydric, thionyl clorua, phospho oxycloclorua và tương tự cho việc clo hóa, axit bromhydric 48% và tương tự cho việc brom hóa. Ngoài ra, phương pháp sản xuất alkyl halid bằng cách làm phản ứng rượu với triphenylphosphin và cacbon tetracloclorua hoặc cacbon tetrabromua hoặc tương tự có thể được sử dụng. Theo cách khác, phương pháp sản xuất alkyl halid thông qua hai bước bao gồm chuyển hóa rượu thành sulfonat tương ứng, và sau đó cho phản ứng sulfonat với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua cũng có thể được sử dụng.

Khi phản ứng Arbuzov được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng cần được sử dụng bao gồm alkyl halid như etyl bromaxetat và tương tự; và phosphit như trietyl phosphit, tri(isopropyl) phosphit và tương tự.

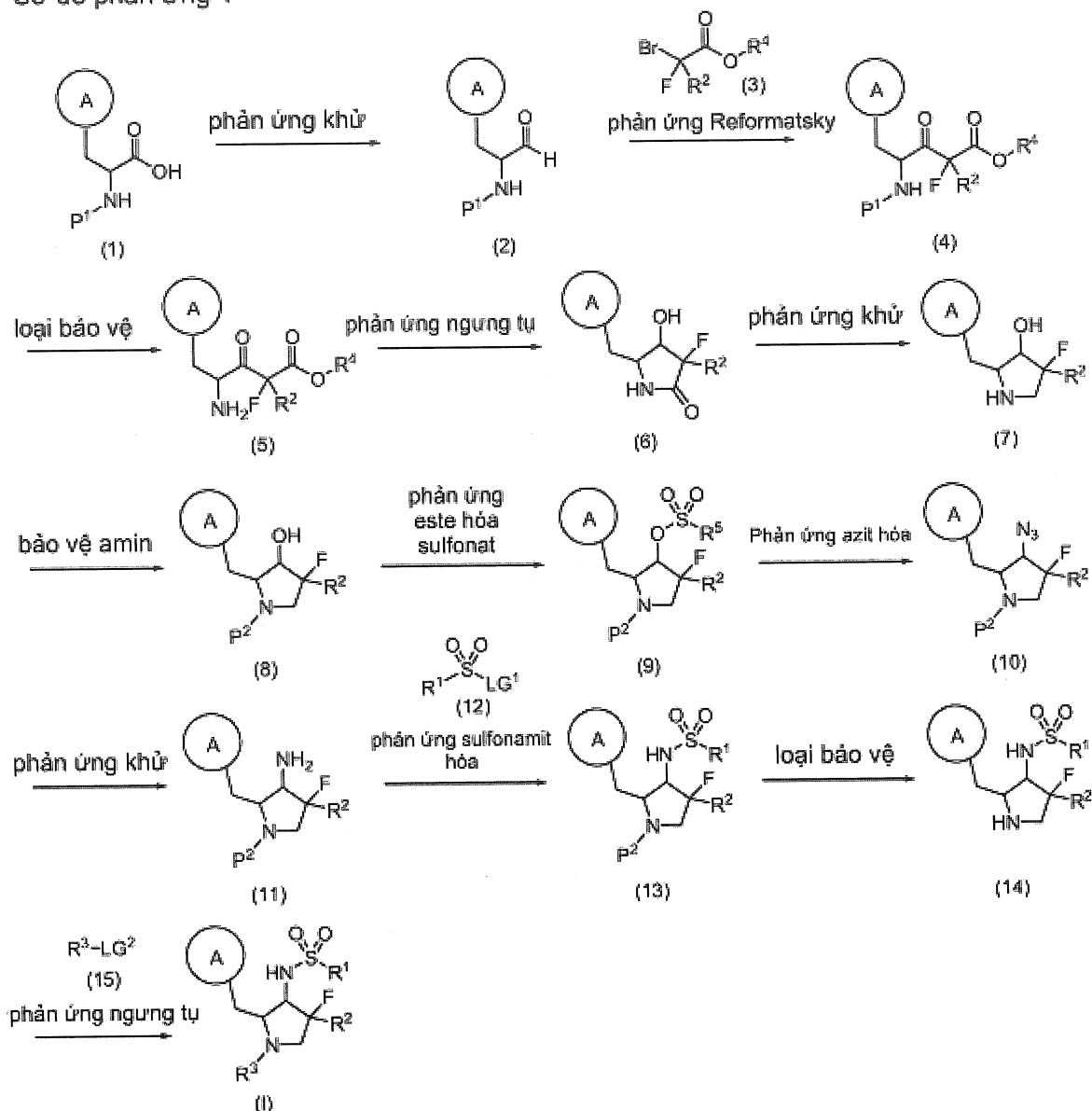
Khi phản ứng este hóa sulfonat được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất sulfonat hóa cần được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrit, p-toluensulfonic anhydrit và tương tự.

Khi phản ứng thủy phân được thực hiện ở mỗi bước, axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Đối với phản ứng thủy phân axit của tert-butyl este, axit fomic, trietilsilan và tương tự có thể được bổ sung vào để tẩy theo cách khử sản phẩm phụ là cation tert-butyl.

Khi phản ứng khử nước được thực hiện ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử nước cần được sử dụng bao gồm axit sulfuric, diphospho pentaoxit, phospho oxycloclorua, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, alumin, polyaxit phosphoric và tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất từ hợp chất (1) theo phương pháp được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 sau đây. Trong sơ đồ phản ứng, mỗi LG¹ và LG² độc lập là nhóm rời chuyển, mỗi R⁴ và R⁵ độc lập là nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế hoặc nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế, mỗi P¹ và P² độc lập là nhóm bảo vệ, và các ký hiệu còn lại được xác định như đã nêu trên.

Sơ đồ phản ứng 1



Các ví dụ về “nhóm rời chuyển” được biểu diễn bởi LG^1 hoặc LG^2 bao gồm các nguyên tử halogen, các nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy tùy ý được halogen hóa (ví dụ, metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, triflometansulfonyloxy), và các nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy tùy ý được thế bằng (các) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, benzensulfonyloxy, toluensulfonyloxy) và tương tự.

Các ví dụ về phần tử thế của “nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế” và “nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế” được biểu diễn bởi R^4 hoặc R^5 bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A . Số phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3. Khi số phần tử thế là 2 hoặc lớn hơn, các phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

Các ví dụ về “nhóm bảo vệ” được biểu diễn bởi P^1 hoặc P^2 bao gồm các nhóm

được mô tả ví dụ làm “nhóm bảo vệ cho nhóm amino và dị vòng thơm như imidazol, pyrrol, indol và tương tự” nêu trên.

Hợp chất (1) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (4) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (2) trải qua phản ứng Reformatsky với hợp chất (3) với sự có mặt của kim loại. Các ví dụ về kim loại cần được sử dụng bao gồm kẽm, sa iodua, indi và tương tự. Hợp chất (3) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (6) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (5) trải qua phản ứng ngưng tụ với sự có mặt của bazơ. Các ví dụ về bazơ cần được sử dụng bao gồm các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ, các hydrua của kim loại kiềm và tương tự.

Hợp chất (9) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (8) trải qua phản ứng este hóa sulfonat. Các ví dụ về chất sulfonat hóa cần được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrit, p-toluensulfonic anhydrit, triflometansulfonic anhydrit và tương tự.

Hợp chất (10) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (9) trải qua phản ứng azit hóa. Các ví dụ về chất azit hóa cần được sử dụng bao gồm tetra-n-butylamoni azit, trimetylsilylazit, natri azit và tương tự.

Hợp chất (13) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (11) trải qua phản ứng sulfonamid hóa với hợp chất (12). Các ví dụ về hợp chất (12) cần được sử dụng bao gồm sulfonyl clorua, sulfamoyl clorua và tương tự. Hợp chất (12) có thể có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (14) trải qua phản ứng ngưng tụ với hợp chất (15). Các ví dụ về hợp chất (15) cần được sử dụng bao gồm axyl halid như clorua axit, bromua axit, alkyl cloformat, carbamoyl clorua và tương tự; và các axit carboxylic hoạt hóa như anhydrit axit, este hoạt hóa, các sulfat và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa của axit carboxylic bao gồm chất ngưng tụ carbodiimit như 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSCD) và tương tự; chất ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua-n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; chất ngưng tụ carbonat este như 1,1-cacbonyldiimidazol (CDI) và

tương tự; diphenylphosphoryl azit (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphonium (chất phản ứng BOP); 2-clo-1-metyl-pyridinium iodua (chất phản ứng Mukaiyama); thionyl clorua; alkyl haloformat thấp như cloetyl format và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphorat (HATU); axit sulfuric; các kết hợp của chúng, và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào hệ phản ứng. Các ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự. Khi chất ngưng tụ carbodiimide được sử dụng, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), dimethylaminopyridin (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung thêm vào hệ phản ứng.

Trong hợp chất (I) thu được như vậy, nhóm chức trong phân tử cũng có thể được chuyển hóa thành nhóm chức mục tiêu bằng cách kết hợp các phản ứng hóa học đã biết. Các ví dụ về phản ứng hóa học bao gồm phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng alkyl hóa, phản ứng axyl hóa, phản ứng ure hóa, phản ứng thủy phân, phản ứng amin hóa, phản ứng este hóa, phản ứng kết hợp aryl, phản ứng giải bảo vệ và tương tự.

Trong phương pháp sản xuất nêu trên, khi hợp chất bắt đầu có nhóm amino, nhóm carboxyl, nhóm hydroxy, nhóm cacbonyl hoặc nhóm mercapto làm phân tử thể, nhóm bảo vệ thường được sử dụng trong hóa học peptit có thể được đưa vào các nhóm này, và hợp chất mục tiêu có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khi cần thiết sau phản ứng.

Hợp chất (I) thu được bằng phương pháp sản xuất nêu trên có thể được tách và được tinh chế bằng phương pháp đã biết, như chiết dung môi, chuyển hóa chất lỏng, chuyển pha, kết tinh, kết tinh lại, sắc ký và tương tự.

Khi hợp chất (I) chứa chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vị trí và chất đồng phân quay, các hợp chất này cũng được bao gồm trong hợp chất (I), và mỗi hợp chất có thể thu được làm sản phẩm đơn bằng phương pháp tổng hợp hoặc phương pháp tách đã biết. Ví dụ, khi chất đồng phân quang học tồn tại trong hợp chất (I), chất đồng phân quang học được phân giải từ hợp chất cũng được bao gồm trong hợp chất (I).

Ở đây, chất đồng phân quang học có thể được sản xuất bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể.

Tinh thể của hợp chất (I) (sau đây đôi khi được gọi tắt là tinh thể theo sáng chế) có thể được sản xuất bằng cách làm kết tinh hợp chất (I), nhờ áp dụng phương pháp kết tinh đã biết.

Trong bản mô tả này, điểm nóng chảy nghĩa là điểm nóng chảy được đo, ví dụ, bằng thiết bị đo điểm nóng chảy micro (Yanako, MP-500D hoặc Buchi, B-545), thiết bị DSC (phân tích nhiệt lượng quét vi sai) (METTLER TOLEDO, DSC1) và tương tự.

Nhìn chung, điểm nóng chảy đôi khi thay đổi tùy thuộc vào thiết bị đo, điều kiện đo và tương tự. Tinh thể trong bản mô tả này có thể là tinh thể thể hiện điểm nóng chảy khác với các giá trị được mô tả trong bản mô tả này miễn là độ chênh lệch nằm trong khoảng sai số thông thường.

Tinh thể theo sáng chế là tốt hơn về các đặc tính hóa lý (ví dụ, điểm nóng chảy, độ hòa tan, độ ổn định) và các đặc tính sinh học (ví dụ, dược động học (sự hấp thụ, sự phân bố, sự chuyển hóa, sự bài tiết), biểu hiện hiệu quả), và thật sự hữu ích làm dược phẩm.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng làm tiền chất. Tiền chất của hợp chất (I) nghĩa là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế nhờ phản ứng do enzym, axit gastric, v.v. dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, nghĩa là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế nhờ sự oxy hóa, khử, thủy phân, v.v. theo enzym; hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) theo sáng chế bằng cách thủy phân v.v. do axit gastric, v.v..

Tiền chất của hợp chất (I) có thể là

hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) trải qua axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm amino trong hợp chất (I) trải qua eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa và tert-butyl hóa, v.v.);

hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) trải qua axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm hydroxy trong hợp chất (I) trải qua axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl

hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, dimethylaminomethylcarbonyl hóa, v.v.);

hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) trải qua sự este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách cho nhóm carboxyl trong hợp chất (I) trải qua ethyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymethyl este hóa, dimethylaminomethyl este hóa, pivaloyloxymethyl este hóa, etoxycarbonyloxyethyl este hóa, phthalidyl este hóa, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl este hóa, xyclohexyloxycarbonyl ethyl este hóa và methylamit hóa, v.v.)

và tương tự. Bất kỳ trong số các hợp chất này có thể được sản xuất từ hợp chất (I) bằng phương pháp đã biết.

Tiền chất cho hợp chất (I) cũng có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) dưới điều kiện sinh lý, như các hợp chất được mô tả trong tài liệu *IYAKUHIN no KAIHATSU* (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, trang 163-198, được công bố bởi HIROKAWA SHOTEN (1990).

Trong bản mô tả này, tiền chất có thể tạo thành muối, và đối với muối như vậy, muối được dùng làm ví dụ là muối của hợp chất có công thức (I) nêu trên có thể được đề cập.

Hợp chất (I) có thể được ký hiệu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) và tương tự.

Hợp chất (I) được ký hiệu bằng hoặc được thể bằng chất đồng vị có thể được sử dụng, ví dụ, làm chất đánh dấu được sử dụng cho chụp Positron cắt lớp (Positron Emission Tomography, PET) (PET tracer), và hữu ích trong lĩnh vực chẩn đoán y tế và tương tự.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là hydrat hoặc không phải hydrat, hoặc không phải solvat (ví dụ, anhydrit), hoặc solvat (ví dụ, hydrat).

Hợp chất (I) cũng bao gồm dạng chuyển hóa đơteri trong đó ^1H được chuyển hóa thành $^2\text{H(D)}$.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dùng. Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể nghĩa là chất kết tinh được cấu thành bởi hai hoặc nhiều chất rắn đặc biệt ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ hòa tan và độ ổn định).

Đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có thể được sản xuất bằng phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) hoặc tiền chất của nó (sau đây đôi khi được gọi tắt là hợp chất theo sáng chế) có thể được sử dụng nguyên chất hoặc ở dạng dược phẩm (còn được gọi là thuốc) bằng cách trộn với chất mang dược dụng v.v. cho động vật có vú (ví dụ, người, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn, khỉ) làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau được đề cập bên dưới.

Đối với chất mang dược dụng, các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ khác nhau được sử dụng thông thường làm các nguyên liệu điều chế có thể được sử dụng. Các chất này được kết hợp dưới dạng tá dược, chất bôi trơn, chất gắn kết và chất phân hủy cho các chế phẩm rắn; hoặc dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm và chất làm dịu cho các chế phẩm lỏng; và tương tự; và các chất phụ gia điều chế như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt và tương tự có thể được bổ sung khi cần thiết.

Tốt hơn là các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, D-sorbitol, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa, dextrin, xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thế thấp, natri carboxymetylxenluloza, gôm arabic, pullulan, axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp và magie alumino metasilicat.

Tốt hơn là các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, đá tan và silica keo.

Tốt hơn là các ví dụ về chất gắn kết bao gồm tinh bột được gelatin hóa, sucroza, gelatin, gôm arabic, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, xenluloza tinh thể, sucroza, D-manitol, trihaloza, dextrin, pullulan, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Tốt hơn là các ví dụ về chất phân hủy bao gồm lactoza, sucroza, tinh bột, carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, croscarmellose natri, tinh bột natri carboxymetyl, axit silixic khan nhẹ và hydroxypropylxenluloza được thế thấp.

Tốt hơn là các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch Ringer, rượu, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu mè, dầu ngô, dầu ôliu và dầu hạt bông.

Tốt hơn là các ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, trihaloza, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, colexterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat, natri salicylate và natri axetat.

Tốt hơn là các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm chất hoạt động bề mặt như stearyltriethanolamin, natri lauryl sulfat, lauryl aminopropionat, lexithin, benzalkonium clorua, benzetonium clorua, glyxerol monostearat và tương tự; chất trùng hợp ưa nước như poly(vinyl alcohol), polyvinylpyrrolidon, carboxymethylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxymethylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự, polysorbat; và dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen.

Tốt hơn là các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerol, D-manitol, D-sorbitol và glucoza.

Tốt hơn là các ví dụ về chất đệm bao gồm các chất đệm của phosphat, axetat, carbonat, xitrat v.v..

Tốt hơn là các ví dụ về chất làm dịu bao gồm benzyl alcohol.

Tốt hơn là các ví dụ về chất bảo quản bao gồm p-oxybenzoat este, clobutanol, benzyl alcohol, phenetyl alcohol, axit dehydroaxetic và axit sorbic.

Tốt hơn là các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm muối sulfit và muối ascorbat.

Tốt hơn là các ví dụ về chất tạo màu bao gồm dung dịch màu thực phẩm tổng hợp (ví dụ, các màu thực phẩm như màu thực phẩm đỏ số 2 và 3, màu thực phẩm vàng số 4 và 5, màu thực phẩm xanh dương số 1 và 2 và các màu thực phẩm tương tự), thuốc nhuộm màu đỏ tía không tan trong nước (ví dụ, muối nhôm của dung dịch màu thực phẩm tổng hợp nêu trên), thuốc nhuộm tự nhiên (ví dụ, β -caroten, clophyll, oxit sắt đỏ) và tương tự.

Tốt hơn là các ví dụ về chất tạo ngọt bao gồm sacarin natri, dikali glycyrrhizinat, aspartam và stevia.

Các ví dụ về dạng liều của dược phẩm nêu trên bao gồm chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén có lớp phủ, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén phân hủy bằng miệng, thuốc ngậm), viên nang (bao gồm viên nang mềm, viên nang cực nhỏ), viên tròn, viên hạt nhỏ, bột, viên ngậm dẹt, syrô, dạng

dịch lỏng, dạng nhũ tương, dạng hỗn dịch, dạng xịt, dạng màng (ví dụ, màng phân hủy bằng miệng, màng dính niêm mạc miệng) và tương tự; và các chất dùng ngoài đường tiêu hóa như tiêm (ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong màng bụng, truyền nhỏ giọt), chế phẩm dùng bên ngoài (ví dụ, chế phẩm loại hấp thụ qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, chế phẩm dính), thuốc đạn (ví dụ, thuốc đạn trực tràng, thuốc đặt âm đạo), thuốc viên nhỏ, thuốc nhỏ mũi, thuốc dùng qua đường phổi (để xông), thuốc nhỏ mắt và tương tự. Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dùng trong trực tràng, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, dưới da, trong nội tạng, trong mũi, trong da, truyền nhỏ giọt, trong não, trong âm đạo, trong bụng, trong khối u, khối u gần, và dùng cho thương tổn).

Các chế phẩm này có thể là chế phẩm kiểm soát giải phóng (ví dụ, vi nang giải phóng ổn định) như chế phẩm giải phóng ngay lập tức, chế phẩm giải phóng ổn định và tương tự.

Dược phẩm có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu the Japanese Pharmacopoeia, và tương tự.

Mặc dù hàm lượng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng liều, nhưng liều lượng hợp chất theo sáng chế và tương tự là, ví dụ, khoảng 0,1 đến 100 % trọng lượng.

Khi chế phẩm dùng qua đường miệng được sản xuất, lớp phủ có thể được áp dụng khi cần thiết cho mục đích che đi mùi vị, độ hòa tan hoặc độ ổn định trong ruột.

Các ví dụ về nền phủ được sử dụng làm lớp phủ bao gồm nền phủ đường, nền phủ màng có thể tan trong nước, nền phủ màn trong ruột, và nền phủ màng giải phóng ổn định.

Đối với nền phủ đường, sucroza được sử dụng, và một hoặc nhiều loại được chọn từ đá tan, và canxi carbonat được kết tủa, gelatin, gôm arabic, pullulan, sáp carnauba và tương tự có thể còn được sử dụng kết hợp.

Các ví dụ về nền phủ màng tan trong nước bao gồm chất trùng hợp xenluloza như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, metylhydroxyetylxenluloza và tương tự; chất trùng hợp tổng hợp như polyvinyl axetal

diethylaminoaxetat, chất đồng trùng hợp aminoalkylmetacrylat E [Eudragit E (tên thương mại)], polyvinylpyrrolidon và tương tự; và polysacarit như pululan và tương tự.

Các ví dụ về nền phủ màng trong ruột bao gồm chất trùng hợp xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, carboxymetyletylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và tương tự; chất đồng trùng hợp axit acrylic như chất đồng trùng hợp axit metacrylic L [Eudragit L (tên thương mại)], chất đồng trùng hợp axit metacrylic LD [Eudragit L-30D-55 (tên thương mại)], chất đồng trùng hợp axit metacrylic S [Eudragit S (tên thương mại)] và tương tự; và các chất xảy ra tự nhiên như shelac và tương tự.

Các ví dụ về nền phủ màng giải phóng ổn định bao gồm chất trùng hợp xenluloza như etylxenluloza và tương tự; và chất đồng trùng hợp axit acrylic như chất đồng trùng hợp aminoalkylmetacrylat RS [Eudragit RS (tên thương mại)], huyền phù của chất đồng trùng hợp etyl acrylat-metyl metacrylat [Eudragit NE (tên thương mại)] và tương tự.

Hai hoặc nhiều loại nền phủ nêu trên có thể được sử dụng trong hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp. Ngoài ra, ví dụ, các chất chắn sáng như titan oxit, feric oxit đỏ và tương tự cũng có thể được sử dụng trong quá trình phủ.

Do hợp chất theo sáng chế thể hiện độc tính thấp (ví dụ, độc tính cấp tính, độc tính mãn tính, độc tính di truyền, độc tính sinh sản, độc tính hại tim, chất gây ung thư) và ít tác dụng phụ, nên nó có thể được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị, hoặc chất chẩn đoán các bệnh khác nhau ở động vật có vú (ví dụ, người, bò, ngựa, chó, mèo, khỉ, chuột nhắt, chuột cống).

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là vượt trội hơn trong quá trình di chuyển vào trung tâm.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2 tuyệt vời, và có thể điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện nguy cơ mắc các bệnh về thần kinh và tâm thần khác nhau liên quan đến thụ thể orexin typ 2. Hợp chất theo sáng chế hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau như chứng ngủ rũ, chứng mất ngủ vô căn, chứng ngủ lịm, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ kèm theo hội chứng giống chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ lịm kèm theo chứng ngủ lịm ban ngày (ví dụ, hội chứng Kleine Levin, trầm cảm nặng với chứng ngủ lịm, chứng mất trí thể Lewy, bệnh

Parkinson, bệnh bại liệt tiến triển, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Moebius, hội chứng giảm thông khí, bệnh Niemann-Pick typ C, rối loạn não, nhồi máu não, u não, loạn dưỡng cơ, đa xơ cứng, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, hội chứng Guillain-Barre, viêm não Rasmussen, viêm não Wernicke, viêm não limbic, bệnh não Hashimoto), hôn mê, mất ý thức, chứng béo phì (ví dụ, bệnh tăng đường bào ác tính, chứng béo phì ngoại sinh, chứng béo phì do tăng tiết insulin, chứng béo phì do tăng huyết tương, chứng béo phì do tuyến yên, chứng béo phì do giảm huyết tương, chứng béo phì do suy giáp, chứng béo phì dưới đồi, béo phì có triệu chứng, chứng béo phì ở trẻ em, chứng béo phì thân trên, chứng béo phì do dinh dưỡng, chứng béo phì do suy sinh dục, tăng đường bào hệ thống, chứng béo phì đơn giản, chứng béo phì tập trung), hội chứng kháng insulin, bệnh Alzheimer, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, các tác dụng phụ và biến chứng do gây mê, rối loạn giấc ngủ, có vấn đề về giấc ngủ, chứng mất ngủ, ngủ gián đoạn, rung giật cơ về đêm, gián đoạn giấc ngủ chuyển động mắt nhanh (REM), hiện tượng mệt mỏi do thay đổi múi giờ (jet lag), hội chứng jet lag, rối loạn giấc ngủ của công nhân làm luân phiên, rối loạn giấc ngủ, kinh sợ ban đêm, trầm cảm, trầm cảm nặng, bệnh mộng du, chứng đái dầm, rối loạn giấc ngủ, giai đoạn đầu của bệnh Alzheimer, bệnh liên quan đến nhịp sinh học, đau cơ xơ hóa, tình trạng phát sinh do suy giảm chất lượng giấc ngủ, ăn quá nhiều, rối loạn ăn uống ám ảnh cưỡng chế, bệnh liên quan đến chứng béo phì, tăng huyết áp, bệnh tiểu đường, tăng nồng độ insulin trong huyết tương và kháng insulin, máu nhiễm mỡ, tăng lipid trong máu, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư, viêm xương khớp, khó thở khi ngủ, bệnh sỏi mật, sỏi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường, chứng loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, suy tim, bệnh tim mạch vành, rối loạn tim mạch, đột tử, bệnh đa nang buồng trứng, u sọ hầu, hội chứng Froelich, thiếu hormon tăng trưởng, tầm vóc thấp đột biến thông thường, hội chứng Turner, trẻ em bị bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính, hội chứng X, bất thường hormone sinh sản, giảm khả năng sinh sản, vô sinh, suy giảm chức năng tuyến sinh dục nam, rối loạn chức năng tình dục và sinh sản như chứng rụng lông ở nam và nữ, dị tật thai nhi liên quan đến chứng béo phì ở phụ nữ mang thai, rối loạn nhu động đường tiêu hóa như trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến chứng béo phì, hội chứng giảm thông khí do chứng béo phì (Pickwick syndrome), các bệnh đường hô hấp như chứng khó thở, chứng viêm như viêm toàn bộ hệ thống mạch máu, xơ cứng động mạch, máu nhiễm

cholesterol, tăng axit uric máu, đau lưng dưới, bệnh túi mật, bệnh gút, ung thư thận, rủi ro từ các tác động thứ cấp của chứng béo phì như giảm nguy cơ phì đại tâm thất trái, đau nửa đầu, đau đầu, đau thần kinh, bệnh Parkinson, rối loạn tâm thần, tâm thần phân liệt, bệnh đỏ bừng mặt, đổ mồ hôi ban đêm, các bệnh của hệ sinh dục/tiết niệu, bệnh liên quan đến chức năng tình dục hoặc khả năng sinh sản, chứng loạn tính khí, rối loạn lưỡng cực, rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, chứng rối loạn tâm thần chu kỳ, rối loạn căng thẳng cấp tính, chứng sợ đám đông, rối loạn lo âu lan tỏa, rối loạn ám ảnh, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng loạn, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn lo âu vì xa cách, ám ảnh sợ xã hội, rối loạn lo âu, rối loạn thần kinh và tâm thần cấp tính như phẫu thuật bắc cầu tim và thâm hụt não sau ghép, đột quỵ, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ, chấn thương tủy sống, chấn thương sọ não, thiếu oxy chu kỳ sinh, tim ngừng đập, chấn thương thần kinh do hạ đường huyết, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng, tổn thương mắt, bệnh võng mạc, suy giảm nhận thức, co thắt cơ, chứng rung mình, chứng động kinh, rối loạn liên quan đến co cứng cơ, mê sảng, rối loạn mất trí nhớ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi tác, rối loạn phân biệt, rối loạn hoang tưởng, nghiện ma túy, rối loạn vận động, hội chứng mệt mỏi mãn tính, mệt mỏi, hội chứng Parkinson do thuốc gây ra, hội chứng Jill-do La Tourette, chứng múa giật, giật rung cơ, tật máy giật, hội chứng chân tay bồn chồn, rối loạn trương lực, rối loạn vận động, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), rối loạn hành vi, tiểu không tự chủ, triệu chứng cai thuốc, đau dây thần kinh sinh ba, giảm thính lực, ù tai, tổn thương thần kinh, bệnh võng mạc, thoái hóa điểm vàng, nôn mửa, phù não, đau đơn, đau xương, đau khớp, đau răng, tê liệt nhất thời, và chấn thương sọ não (TBI).

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ, chứng mất ngủ vô căn, chứng ngủ lịm, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ đi kèm với hội chứng tương tự chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ lịm đi kèm với chứng ngủ lịm ban ngày (ví dụ, bệnh Parkinson, hội chứng Guillain-Barre và hội chứng Kleine Levin), bệnh Alzheimer, chứng béo phì, hội chứng kháng insulin, suy tim, bệnh liên quan đến tổn thất xương, nhiễm trùng, rối loạn ý thức như hôn mê và tương tự, các tác dụng phụ và các biến chứng do gây mê, và tương tự, hoặc tác nhân đối kháng gây mê.

Mặc dù liều lượng hợp chất theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, triệu chứng và tương tự, ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế được sử

dụng qua đường miệng hoặc ngoài tiêu hóa cho bệnh nhân là người lớn, liều lượng là ví dụ, khoảng 0,01 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều, tốt hơn là 0,1 đến 50 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều và tốt hơn nữa là 0,5 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi liều. Mong muốn là lượng này được sử dụng trong một đến 3 phân hàng ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác (sau đây được gọi tắt là thuốc dùng đồng thời).

Bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hiệu quả tốt hơn, ví dụ như,

- (1) liều lượng có thể được giảm xuống so với chỉ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời,
- (2) thuốc được kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được chọn theo tình trạng bệnh nhân (trường hợp nhẹ, trường hợp nghiêm trọng và tương tự),
- (3) thời gian điều trị có thể được thiết lập dài hơn bằng cách lựa chọn thuốc dùng đồng thời có cơ chế và tác dụng khác với hợp chất theo sáng chế,
- (4) hiệu quả điều trị ổn định có thể được tạo ra nhờ việc lựa chọn thuốc dùng đồng thời có cơ chế và tác dụng khác với hợp chất theo sáng chế,
- (5) hiệu quả hợp lực có thể được tạo ra nhờ sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, và tương tự, có thể đạt được.

Trong bản mô tả này, hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được sử dụng kết hợp được đề cập tới như là “chất kết hợp theo sáng chế”.

Khi sử dụng chất kết hợp theo sáng chế, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời không bị giới hạn, và hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó, hoặc thuốc dùng đồng thời hoặc dược phẩm của nó có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng đồng thời, hoặc có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau. Liều lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được xác định theo liều lượng được sử dụng lâm sàng, và có thể được lựa chọn thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, kết hợp các điều kiện này và tương tự.

Chế độ sử dụng chất kết hợp theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời không bị giới hạn cụ thể, và hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời chỉ cần được kết hợp vào lúc sử dụng. Các ví dụ về chế độ sử dụng như vậy bao gồm các chế độ sau đây:

(1) sử dụng chế phẩm đơn thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, (2) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm là hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng, qua cùng đường sử dụng, (3) sử dụng hai loại chế phẩm là hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng, qua cùng đường sử dụng theo cách so le, (4) sử dụng đồng thời hai loại chế phẩm là hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng, qua các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai loại chế phẩm là hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng, qua các đường sử dụng khác nhau theo cách so le (ví dụ, sử dụng theo thứ tự là hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hoặc theo thứ tự ngược lại) và tương tự.

Liều lượng của thuốc dùng đồng thời có thể được xác định thích hợp dựa trên liều lượng được sử dụng trong tình trạng lâm sàng. Tỷ lệ trộn của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời có thể được xác định thích hợp tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh đích, triệu chứng, kết hợp các điều kiện này và tương tự.

Ví dụ, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong chất kết hợp theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, và thường là từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 % trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 % trọng lượng, còn tốt hơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20 % trọng lượng, tính theo toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng của thuốc dùng đồng thời trong chất kết hợp theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, và thường là từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 % trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50 % trọng lượng, còn tốt hơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20 % trọng lượng, tính theo toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng của chất phụ gia như chất mang và tương tự trong chất kết hợp theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào dạng bào chế, và thường là từ khoảng 1 đến khoảng 99,99 % trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 90 % trọng lượng, tính theo toàn bộ chế phẩm.

Hàm lượng tương tự có thể được sử dụng ngay cả khi hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời được bào chế riêng biệt thành các chế phẩm.

Các ví dụ về thuốc dùng đồng thời bao gồm các thuốc sau đây. Thuốc điều trị chứng ngủ rũ (ví dụ, metylphenidat, amphetamin, pemolin, phenelzin, protriptylin, natri

oxybat, modafinil, caffein), thuốc chống béo phì (amphetamin, benzfetamin, bromcriptin, bupropion, diethylpropion, exenatid, fenfluramin, liothyronin, liraglutid, mazindol, metamphetamin, octreotid, octreotid, orlistat, phendimetrazin, phendimetrazin, phenmetrazin, phentermin, Qnexa (nhãn hiệu đã đăng ký), phenylpropanolamin, pramlintid, propylhexedrin, recombinant leptin, sibutramin, topiramet, zimelidin, zonisamit, Lorcaserin, metformin), chất ức chế axetylcholin esteraza (ví dụ, donepezil, rivastigmin, galanthamin, zanafezil, idibenon, tacrin), chất chống sa sút trí tuệ (ví dụ, memantin), chất ức chế việc sản xuất, bài tiết, tích tụ, tổng hợp và/hoặc kết tủa protein tinh bột β , chất ức chế β secretase (ví dụ, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dimethylamino)metyltetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-(N,N-dipropylamino)metyltetralin, 2-(N,N-dimethylamino)metyl-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 6-(4-biphenyl)metoxy-2-[2-(N,N-diethylamino)etyl]tetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-methylbiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]-6-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methoxytetralin, 6-(2',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, 6-(3',4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)methoxy-2-[2-(N,N-dimethylamino)etyl]tetralin, dạng hoạt tính quang của chúng, muối của chúng và hydrat của chúng, OM99-2 (WO01/00663)), chất ức chế γ secretase, chất ức chế tổng hợp protein tinh bột β (ví dụ, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Công bố quốc gia của đơn sáng chế quốc tế số 11-514333), PPI-558 (Công bố quốc gia của đơn sáng chế quốc tế số 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacxin tinh bột β , enzym làm suy giảm tinh bột β và tương tự, chất tăng cường chức năng não (ví dụ, aniracetam, nicergolin), thuốc điều trị bệnh Parkinson [(ví dụ, chất chủ vận thụ thể dopamin (ví dụ, L-DOPA, bromcriptin, pergolid, talipexol, pramipexol, cabergolin, amantadin), chất ức chế enzym monoamin oxidaza (MAO) (ví dụ, deprenyl, selegilin, remacemid, riluzol), chất chống tiết cholin (ví dụ, trihexyphenidyl, biperiden), chất ức chế COMT (ví dụ, entacapone)], thuốc điều trị xơ cứng teo cơ một bên (ví dụ, riluzol v.v., yếu tố dinh dưỡng thần kinh), thuốc điều trị hành vi bất thường kèm theo tiến triển của chứng sa sút trí tuệ, lơ đãng và tương tự (ví dụ, thuốc an thần, thuốc chống lo âu), chất ức chế apoptosis (ví dụ, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), chất thúc đẩy tái tạo-biệt hóa tế bào

thần kinh (ví dụ, leteprinim, xaliproden; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptid, 5,6-dimetoxy-2-[2,2,4,6,7-pentametyl-3-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindolin, 5,6-dimetoxy-2-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentametyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]isoindolin, 6-[3-(4-isopropylphenyl)-2,2,4,6,7-pentametyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol và dạng hoạt tính quang, muối hoặc hydrat của chúng), chất chống viêm không steroid (meloxicam, tenoxicam, indometacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indometacin v.v.), thuốc steroid (dexametason, hexestrol, cortison axetat v.v.), thuốc chống thấp khớp biến đổi bệnh (DMARDs), thuốc chống xytokin (ví dụ, chất ức chế TNF, chất ức chế MAP kinaza), thuốc điều trị sự không kiểm chế được, đi tiểu thường xuyên (ví dụ, flavoxat hydroclorua, oxybutynin hydroclorua, propiverin hydroclorua), chất ức chế phosphodiesteraza (ví dụ, sildenafil(xitrat)), chất chủ vận dopamin (ví dụ, apomorphin), thuốc chống loạn nhịp tim (ví dụ, mexiletin), hormon tình dục hoặc dẫn xuất của chúng (ví dụ, progesteron, estradiol, estradiol benzoat), chất điều trị chứng loãng xương (ví dụ, alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavon, pamidronat dinatri, alendronat natri hydrat, incadronat dinatri), hormon tuyến cận giáp (PTH), thuốc đối kháng thụ thể canxi, thuốc điều trị chứng mất ngủ (ví dụ, thuốc benzodiazepines, thuốc không phải benzodiazepines, chất chủ vận melatonin, thuốc đối kháng thụ thể orexin), thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt (ví dụ, thuốc chống loạn thần điển hình như haloperidol và tương tự; thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol và tương tự; thuốc tác dụng lên thụ thể glutamat metabotropic hoặc thụ thể glutamat loại liên hợp kênh ion; chất ức chế phosphodiesteraza), thuốc benzodiazepines (clordiazepoxit, diazepam, kali clorazepat, lorazepam, clonazepam, alprazolam v.v.), chất ức chế kênh canxi loại L (pregabalin v.v.), thuốc chống suy nhược tricyclic hoặc tetracyclic (imipramin hydroclorua, amitriptylin hydroclorua, desipramin hydroclorua, clomipramin hydroclorua v.v.), chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (fluvoxamin maleat, fluoxetin hydroclorua, citalopram hydrobromua, sertralín hydroclorua, paroxetin hydroclorua, escitalopram oxalat v.v.), chất ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (venlafaxin hydroclorua, duloxetine hydroclorua, desvenlafaxin hydroclorua v.v.), chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (reboxetin mesylat v.v.), mirtazapin, trazodon hydroclorua, nefazodon hydroclorua, bupropion hydroclorua,

setiptilin maleat, chất chủ vận 5-HT_{1A}, (buspiron hydroclorua, tandospiron xitrat, osemozotan hydroclorua v.v.), chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất chủ vận ngược 5-HT_{2A}, chất đối kháng 5-HT₃ (cyamemazin v.v.), chất ức chế β không chọn lọc cho tim (propranolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua v.v.), chất đối kháng histamin H₁ (hydroxyzin hydroclorua v.v.), chất đối kháng CRF, thuốc chống lo âu khác (meprobamat v.v.), chất đối kháng tachykinin (MK-869, saredutant v.v.), thuốc mà tác dụng lên thụ thể glutamat metabotropic, chất đối kháng CCK, chất đối kháng β_3 adrenalin (amibegron hydroclorua v.v.), chất ức chế GAT-1 (tiagabin hydroclorua v.v.), chất ức chế kênh canxi loại N, chất ức chế carbonic anhydrase II, chất chủ vận gốc glyxin NMDA, chất đối kháng NMDA (memantin v.v.), chất chủ vận thụ thể benzodiazepin ngoại vi, chất đối kháng vasopressin, chất đối kháng vasopressin V1b, chất đối kháng vasopressin V1a, chất ức chế phosphodiesteraza, chất đối kháng opioid, chất chủ vận opioid, uridin, chất chủ vận thụ thể axit nicotinic, hormon thyroid (T3, T4), TSH, TRH, chất ức chế MAO (phenelzin sulfat, tranlycypromin sulfat, moclobemid v.v.), thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực (lithi carbonat, natri valproat, lamotrigin, riluzol, felbamat v.v.), chất đối kháng cannabinoid CB1 (rimonabant v.v.), chất ức chế FAAH, chất ức chế kênh natri, thuốc chống ADHD (methylphenidat hydroclorua, metamphetamin hydroclorua v.v.), thuốc điều trị chứng nghiện rượu, thuốc điều trị chứng tự kỷ, thuốc điều trị hội chứng mệt mỏi mãn tính, thuốc điều trị co cứng, thuốc điều trị rối loạn đau cơ xơ hóa, thuốc điều trị đau đầu, thuốc điều trị cai thuốc lá, thuốc điều trị chứng nhược cơ, thuốc điều trị nhồi máu não, thuốc điều trị hưng cảm, thuốc điều trị chứng ngủ lịm, thuốc điều trị cơn đau, thuốc điều trị chứng rối loạn nhịp tim, thuốc điều trị mất điều hòa tự trị, thuốc điều trị rối loạn chức năng tình dục cho nam và nữ, thuốc điều trị chứng đau nửa đầu, thuốc điều trị cho người nghiện cờ bạc, thuốc điều trị hội chứng chân tay bồn chồn, thuốc điều trị nghiện chất kích thích, thuốc điều trị hội chứng liên quan đến rượu, thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích, thuốc điều trị sự bất thường về lipid như thuốc làm giảm cholesterol (chuỗi statin (pravastatin natri, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin v.v.), fibrat (clofibrat v.v.), chất ức chế squalen synthetaza), thuốc điều trị hành vi bất thường hoặc thuốc ức chế chứng xung động du hành (dromomania) do sa sút trí tuệ (thuốc an thần, thuốc chống lo âu v.v.), thuốc điều trị bệnh tiểu đường, chất điều trị biến chứng tiểu đường, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị huyết áp thấp, thuốc lợi tiểu, chất trị liệu hóa học, chất trị liệu miễn dịch, chất

chống huyết khối, chất chống ung thư và tương tự.

Hai hoặc nhiều loại thuốc dùng đồng thời nêu trên có thể được sử dụng trong hỗn hợp theo tỷ lệ thích hợp.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho mỗi trong số các bệnh nêu trên, nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc sinh học (ví dụ, thuốc kháng thể, axit nucleic hoặc dẫn xuất axit nucleic, thuốc aptamer, chế phẩm vaccin), hoặc có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp trị liệu gen và tương tự, hoặc cũng có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị trong lĩnh vực tâm thần mà không sử dụng thuốc.

Các ví dụ về thuốc kháng thể và chế phẩm vaccin bao gồm chế phẩm vaccin chống angiotensin II, chế phẩm vaccin chống CETP, kháng thể CETP, kháng thể chống kháng thể TNF α và các xytokin khác, chế phẩm vaccin tinh bột β , vaccin cho bệnh tiểu đường typ 1 (ví dụ, DIAPEP-277 của Peptor), kháng thể kháng HIV và chế phẩm vaccin HIV, cũng như các kháng thể hoặc chế phẩm vaccin chống các xytokin, các enzym loại renin-angiotensin và các sản phẩm của chúng, các kháng thể hoặc chế phẩm vaccin chống các enzym hoặc protein liên quan đến chuyển hóa lipid máu, các kháng thể hoặc các vaccin liên quan đến các enzym và protein liên quan đến hệ thống tiêu sợi huyết hoặc đông máu, các kháng thể hoặc chế phẩm vaccin chống các protein liên quan đến chuyển hóa đường và kháng insulin, và tương tự. Ngoài ra, có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc sinh học liên quan đến các yếu tố tăng trưởng như GH, IGF và tương tự.

Các ví dụ về phương pháp trị liệu gen bao gồm phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến xytokin, enzym loại renin-angiotensin và sản phẩm của chúng, protein G, thụ thể liên hợp protein G và enzym phosphoryl hóa của chúng, phương pháp điều trị sử dụng ADN decoy như NF κ B decoy và tương tự, phương pháp điều trị sử dụng antisense, phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein liên quan đến chuyển hóa lipid máu (ví dụ, gen liên quan đến chuyển hóa, bài tiết và hấp thụ cholesterol hoặc triglycerit hoặc HDL-cholesterol hoặc phospholipid máu), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến enzym hoặc protein liên quan đến liệu pháp angiogenesis cho tắc nghẽn mạch máu ngoại vi và tương tự (ví dụ, các yếu tố tăng trưởng như HGF, VEGF v.v.), phương pháp điều trị sử dụng gen liên quan đến protein liên quan đến sự trao đổi glucoza và kháng insulin, antisense chống các xytokin như TNF v.v., và tương tự.

Các ví dụ về phương pháp điều trị trong lĩnh vực tâm thần mà không sử dụng thuốc bao gồm liệu pháp choáng điện được cải biến, liệu pháp kích thích não sâu, liệu pháp kích thích từ trường xuyên sọ lặp đi lặp lại, liệu pháp tâm lý bao gồm liệu pháp hành vi nhận thức và tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp tái tạo cơ quan khác nhau như tái tạo tim, tái tạo thận, tái tạo tuyến tụy, tái thông mạch máu và tương tự, liệu pháp cấy ghép tế bào sử dụng các tế bào tủy xương (tế bào đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương, tế bào gốc tạo nên ở tủy xương), hoặc cơ quan nhân tạo sử dụng kỹ thuật mô (ví dụ, mạch máu nhân tạo, tấm tế bào cơ tim).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết trong phần sau đây nhờ tham khảo các ví dụ, ví dụ thử nghiệm và ví dụ bào chế. Tuy nhiên, các ví dụ không làm giới hạn sáng chế và các ví dụ này có thể được cải biến trong phạm vi của sáng chế.

“Nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ sau đây nhìn chung là khoảng từ 10°C đến khoảng 35°C. Tỷ lệ dung môi được trộn là, trừ khi được xác định khác, tỷ lệ trộn theo thể tích và % nghĩa là % trọng lượng trừ khi được xác định khác.

Sự rửa giải bằng phép sắc ký cột trong các ví dụ được thực hiện dưới sự quan sát bằng phép sắc ký lớp mỏng (Thin Layer Chromatography, TLC) trừ khi được xác định khác. Trong việc quan sát bằng TLC, 60 F₂₅₄ được sản xuất bởi Merck được sử dụng làm tấm TLC, dung môi được sử dụng làm dung môi rửa giải trong phép sắc ký cột được sử dụng làm dung môi rửa giải hấp, và máy phát hiện UV được sử dụng để phát hiện. Trong phép sắc ký cột silica gel, chỉ báo NH nghĩa là sử dụng silica gel được liên kết với aminopropylsilan và chỉ báo Diol nghĩa là sử dụng silica gel được liên kết với 3-(2,3-dihydroxypropoxy)propylsilan. Trong phép sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (high performance liquid chromatography, HPLC), chỉ báo C18 nghĩa là sử dụng silica gel được liên kết với octadecyl. Tỷ lệ dung môi rửa giải là, trừ khi được xác định khác, tỷ lệ trộn theo thể tích.

Đối với việc phân tích ¹H NMR, phần mềm ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh cực đại của nhóm hydroxyl, nhóm amino và tương tự, mà có đỉnh cực đại proton rất nhỏ, đôi khi không được mô tả.

MS được đo bằng LC/MS. Đối với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI, hoặc phương pháp APCI được sử dụng. Dữ liệu chỉ báo giá trị đo thực tế (theo thực nghiệm). Mặc dù đỉnh cực đại của ion phân tử thường được quan sát, nhưng đôi khi ion phân mảnh được quan sát. Trong trường hợp của muối, đỉnh cực đại của ion phân tử hoặc đỉnh cực đại của ion phân mảnh ở dạng tự do thường được quan sát.

Đơn vị nồng độ mẫu (c) cho việc quay quang học ($[\alpha]_D$) là g/100 mL.

Giá trị phân tích nguyên tố (Anal.) được mô tả là giá trị được tính (Calcd) và giá trị được đo thực tế (theo thực nghiệm).

Thời gian duy trì trong các ví dụ được đo bằng phương pháp sắc ký lỏng. Các điều kiện đo là như sau, trừ khi được xác định khác.

cột: YMC PackPro C18 2,0 mm i.d. x 75 mm (3 μ m)

pha động: dung dịch được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch chất đệm Britton-Robinson 0,04 M (độ pH 6,5) vào metanol (5:2), và trộn chúng, và điều chỉnh độ pH tới 7,4 bằng dung dịch natri hydroxit 0,2 M.

Các đỉnh cực đại do nhiễu xạ bột tia X trong các ví dụ nghĩa là các đỉnh cực đại được đo ở nhiệt độ trong phòng bằng Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) sử dụng bức xạ Cu K α làm nguồn bức xạ. Các điều kiện đo là như sau.

Điện áp/dòng điện: 40 kV/50 mA

Tốc độ quét: 6 độ/phút

Vùng quét 2 Theta: 2-35 độ

Khả năng kết tinh do nhiễu xạ bột tia X trong các ví dụ được tính bằng phương pháp Hermans.

Trong các ví dụ sau đây, các từ viết tắt sau đây được sử dụng.

mp: điểm nóng chảy

MS: phổ khối

M: nồng độ mol

N: bình thường

CDCl₃: deuterocloform

DMSO-d₆: deuterodimetyl sulfoxit

^1H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: khối phổ kế sắc ký lỏng

ESI: ion hóa tia điện

APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển

HATU: (dimethylamino)-N,N-dimethyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metaniminium hexaflophosphat

PPh_3 : triphenylphosphin

TFA: axit trifloaxetic

DMAP: N,N-dimethyl-4-aminopyridin

CPME: xyclopentyl metyl ete

WSC: N-(3-(dimethylamino)propyl)-N'-etylcarbodiimit

IPE: 2-isopropoxypropan

DIPEA: N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin

DMF: N,N-dimetylformamit

HOBt: 1H-benzotriazol-1-ol

THF: tetrahydrofuran

DME: 1,2-dimetoxyetan

MeOH: metanol

WSC $\cdot$ HCl: N-(3-(dimethylamino)propyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (1:1)

EtOH: etanol

Boc_2O : di-tert-butyl dicarbonat

TEA: trietylamin

Et_2O : etoxyetan

EtOAc: etyl axetat

CH_3CN : axetonitril

TMSCl : trimetylsilyl clorua

XPhos Pd G3: metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)(2'-amino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua

Ví dụ 1

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) 3-clo-2-flophenylalanin hydroclorua

Hỗn hợp gồm 1-(brommetyl)-3-clo-2-flobenzen (55,0 g), dietyl axetamidomalonat (56,1 g) và EtOH (400 mL) được bổ sung thêm dung dịch natri etoxit etanol 20% (88 g) ở 0°C. Hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ 30 phút, và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Tạp chất được loại bỏ bằng cách lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp gồm chất cặn và axit clohydric 6M (500 mL) được hồi lưu trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được rửa bằng isopropanol/diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (67,1 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217,8.

B) N-(tert-butoxycacbonyl)-3-clo-2-flophenylalanin

Hỗn hợp gồm 3-clo-2-flophenylalanin hydroclorua (67,1 g), dung dịch nước natri hydroxit 1M (528 mL) và DME (480 mL) được bổ sung thêm Boc_2O (63,4 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, và được rót vào nước đá. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M, và lớp nước được rửa bằng dietyl ete. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 1M, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng diisopropyl ete/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (63,8 g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 316,0.

C) tert-butyl {3-(3-clo-2-flophenyl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-yl} carbamat

Hỗn hợp gồm N-(tert-butoxycacbonyl)-3-clo-2-flophenylalanin (63,8 g), N-metoxymetanamin hydroclorua (21,5 g), HOBt (29,8 g), TEA (44,7 g) và DMF (425 mL) được bổ sung thêm $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (46,2 g) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch nước natri hydro carbonat, và được chiết bằng EtOAc/THF. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm.

Chất rắn thu được được rửa bằng diisopropyl ete/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70,0 g).

MS, theo thực nghiệm: 260,9.

D) tert-butyl {3-(3-clo-2-flophenyl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-yl}(4-metoxymetyl)carbammat

Hỗn hợp gồm tert-butyl {3-(3-clo-2-flophenyl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-yl} carbamat (70,0 g) và DMF (390 mL) được bổ sung thêm natri hydrua 60% (10,1 g) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 5 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm 1-(clometyl)-4-metoxymetylbenzen (60,7 g) và tetrabutylamonium iodua (7,16 g) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90,7 g).

MS: $[M+H]^+$ 481,1.

E) tert-butyl [1-(3-clo-2-flophenyl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxymetyl)metyl]carbammat

Hỗn hợp gồm tert-butyl {3-(3-clo-2-flophenyl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-yl}(4-metoxymetyl)carbammat (90,7 g) và Et₂O (500 mL) được bổ sung thêm lithi nhôm hydrua (9,30 g) từng chút một ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở -15°C trong 1 giờ 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt liên tục EtOAc và dung dịch nước kali hydrosulfit 10% ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và hỗn hợp được bổ sung thêm nước. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite, và chất lọc được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (74,7 g).

MS: $[M-H]^-$ 420,0.

F) etyl 4-((tert-butoxycarbonyl)[(4-metoxymetyl)metyl]amino)-5-(3-clo-2-flophenyl)-2,4,5-trideoxy-2,2-diflopentonat

Hỗn hợp gồm kẽm (37,0 g) và THF (500 mL) được bổ sung thêm TMSCl (3,85

g) trong môi trường agon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và etyl brom(diflo)axetat (71,9 g) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp đồng thời khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong khi giữ nhiệt độ bên trong ở khoảng 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và hỗn hợp được bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm tert-butyl [1-(3-clo-2-flophenyl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]carbammat (74,7 g) và THF (100 mL), trong khi giữ nhiệt độ bên trong ở khoảng 40°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được bổ sung dung dịch nước kali hydrosulfit 5% dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (61,6 g).

MS, theo thực nghiệm: 490,0.

G) 5-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]pyrolidin-2-on

Hỗn hợp gồm etyl 4-((tert-butoxycacbonyl)[(4-metoxyphenyl)metyl]amino}-5-(3-clo-2-flophenyl)-2,4,5-trideoxy-2,2-diflopentonat (61,6 g) và EtOH (160 mL) được bổ sung thêm dung dịch hydro clorua CPME 4M (282 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và dung dịch phản ứng được cô. Chất cặn thu được được bổ sung thêm EtOH (360 mL) và DIPEA (43,8 g). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và chất rắn thu được được rửa bằng diisopropyl ete/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36,1 g).

MS: [M+H]⁺ 399,9.

H) 5-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on

Hỗn hợp gồm 5-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]pyrolidin-2-on (36,1 g), CH₃CN (315 mL) và nước (105 mL) được bổ sung thêm nhôm hexanitratoxerat(IV) (99 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (NH₄ metanol/EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,7 g).

MS: [M-H]⁻ 278,0.

I) tert-butyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 5-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on (22,7 g) và THF (350 mL) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch phức hợp boran-THF/THF 1M (284 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến 60°C, và được khuấy trong 4 giờ. Nước được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm axit clohydric 1M (500 mL), và hỗn hợp được khuấy mạnh ở 60°C trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung từ từ dung dịch nước natri hydroxit 1M dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, được bazơ hóa bằng kali carbonat, được làm bão hòa bằng muối, và được chiết bằng EtOAc/THF. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, natri hydro carbonat (6,83 g) và THF (190 mL)/nước (210 mL) được bổ sung thêm dung dịch Boc₂O (19,5 g) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, được rót vào nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,2 g).

MS, theo thực nghiệm: 265,9.

J) rac-tert-butyl (2S,3S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (22,1 g), pyridin (96 g) và Et₂O (355 mL) được bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (51,2 g) trong môi trường agon ở 0°C. Hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc/hexan. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, dung dịch nước natri hydro carbonat, nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,4 g).

MS, theo thực nghiệm: 397,9.

K) rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-tert-butyl (2S,3S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat (22,4 g) và CH₃CN (265 mL) được bổ sung thêm tetra-n-butylamoni azit (38,3 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến 80°C, được khuấy trong 1 giờ, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,2 g).

MS, theo thực nghiệm: 290,9.

L) rac-tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (16,2 g) và THF (200 mL)/nước (5 mL) được bổ sung thêm PPh₃ (13,1 g) trong môi trường agon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 18 giờ, được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và được chiết bằng EtOAc/THF. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để lần lượt thu được hợp chất nêu ở đề mục và sản phẩm phụ. Hỗn hợp gồm sản phẩm phụ thu được và THF (100 mL)/nước (10 mL) được bổ sung dung dịch nước metanamin 40% (3,22 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 15 giờ, được rót vào nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm.

Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,6 g), được kết hợp với hợp chất nêu ở đề mục thu được ở trên. MS, theo thực nghiệm: 308,9.

M) tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

rac-tert-Butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (14,6 g) được phân giải bằng HPLC (cột: CHIRALPAK IA, 50 mmID×500 mmL, 20 µm, pha động: hexan/etanol/dietylamin = 800/200/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,84 g) với thời gian duy trì ngắn hơn (cột: CHIRALPAK IA, 4,6 mmID×250 mmL, 5 µm, pha động: hexan/etanol/dietylamin = 800/200/1).

MS, theo thực nghiệm: 309,1.

N) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (1,04 g), TEA (0,577 g), DMAP (0,174 g) và THF (30 mL) được bổ sung thêm etansulfonyl clorua (0,550 g) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, nước được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,25 g).

MS: [M-H]⁻ 455,1.

O) N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (24,9 mg), axit (3-flophenyl)boronic (15,3 mg), XPhos Pd G3 (4,61 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,163 mL) và DME (0,6 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan). Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (27 mg) và dung dịch hydro clorua CPME 4M (2 mL) được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg).

MS: $[M+H]^+$ 417,1.

P) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (250 mg), axit oxetan-2-carboxylic (67,6 mg) và DMF (2 mL) được bổ sung thêm HATU (315 mg) và DIPEA (357 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được bổ sung thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan), và chất rắn thu được được kết tinh từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (66 mg) với thời gian duy trì ngắn hơn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,47 (3H, m), 2,68-5,20 (14H, m), 7,03-7,13 (1H, m), 7,16-7,45 (6H, m).

Ví dụ 2

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflo-3-(metylsulfonamido)pyrrolidin-1-carboxylat

Metansulfonic anhydrit (143 mg) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (200 mg), TEA (0,229 mL) và THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (244 mg).

MS: $[M-H]^-$ 441,1.

B) tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-3-(metylsulfonamido)-2-((2,3',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflo-3-

(metylsulfonamido)pyrolidin-1-carboxylat (4,52 g), axit (3,5-diflophenyl)boronic (3,22 g), XPhos Pd G3 (0,432 g) và dung dịch nước kali phosphat 1M (30,6 mL) trong DME (100 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan, sau đó là NH silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,30 g).

MS: $[M-H]^-$ 519,1.

C) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-3-(metylsulfonamido)-2-((2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (73 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (1 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50,0 mg).

MS: $[M+H]^+$ 421,0.

D) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (4,3 g) và DIPEA (8,14 mL) trong THF (60 mL) được bổ sung alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (1,64 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung thêm nước (20 mL) và dung dịch lithi hydroxit 4M (23,5 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,40 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,47 (6H, m), 2,25-2,60 (1H, m), 2,88-3,02 (4H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 14,2, 7,5$ Hz), 4,01-4,49 (3H, m), 4,92-5,17 (2H, m), 6,75-6,87 (1H, m), 7,01-7,11 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,36-7,46 (1H, m).

Ví dụ 3

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-3-(etysulfonamido)-4,4-diflo-2-((2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-

yl)methylpyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-3-(etylsulfonamido)-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (3,70 g), axit (3,5-diflophenyl)boronic (2,56 g) và dung dịch nước kali phosphat 1M (24,3 mL) trong DME (50 mL) được bổ sung thêm XPhos Pd G3 (0,343 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,30 g).

MS: $[M-H]^-$ 533,2.

B) N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2,3',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-(etylsulfonamido)-4,4-diflo-2-((2,3',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (3,30 g) và dung dịch HCl/CPME 4M (30 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bằng cách lọc, hợp chất nêu ở đề mục (2,86 g) thu được.

MS: $[M+H]^+$ 435,1.

C) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2,3',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl)pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (200 mg) và DIPEA (0,367 mL) trong THF (3 mL) được bổ sung thêm alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (0,074 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước (1 mL) và dung dịch lithi hydroxit 4M (1,06 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan) và được kết tinh lại từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (154 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32-1,40 (9H, m), 2,27-2,54 (1H, m), 2,88-3,16 (4H, m), 4,02-4,49 (3H, m), 4,86-5,20 (2H, m), 6,78-6,86 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m).

Ví dụ 4

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) axit 2-amino-3-(3-brom-2-flophenyl)propanoic hydroclorua

Natri etoxit (121 g) được bổ sung vào dung dịch 1-brom-3-(brommetyl)-2-flobenzen (91 g) và dietyl 2-axetamidomalonat (77 g) trong EtOH (566 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được hồi lưu trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chất không tan được lọc ra. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được pha loãng bằng axit clohydric 8M (849 ml), và hỗn hợp được hồi lưu trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được các tinh thể, mà được gom bằng cách lọc và được rửa bằng 2-propanol/IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 g).

MS: $[M+H]^+$ 261,9.

B) axit 3-(3-brom-2-flophenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoic

Boc₂O (92 ml) được bổ sung vào dung dịch hydroclorua của axit 2-amino-3-(3-brom-2-flophenyl)propanoic (100 g) và dung dịch natri hydroxit 0,75M (893 ml) trong DME (918 ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 1M và được rửa bằng Et₂O. Lớp nước được axit hóa đến độ pH 3 bằng axit clohydric 1M và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (105 g).

MS, theo thực nghiệm: 261,8.

C) tert-butyl (3-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat

Hỗn hợp gồm axit 3-(3-brom-2-flophenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoic (250 g) trong 1,4-dioxan (1,2 L) được bổ sung axit phenylboronic (101 g) và Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (28,2 g) ở 15°C trong môi trường nitrơ. Sau khi khuấy trong 15 phút, dung dịch K₂CO₃ (191 g) trong H₂O (600 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được điều chỉnh đến độ pH 2 nhờ axit clohydric 2M và sau đó được chiết

bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch được khuấy của chất cần thu được (250 g) và N,O-dimethylhydroxylamin (71,3 g) trong DMF (2 L) được bổ sung thêm HATU (250 g) và sau đó DIPEA (331 g) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cần được gom bằng cách lọc và được rửa bằng dầu hỏa ete/EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (9H, s), 3,00-3,18 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,91-5,09 (1H, m), 5,17-5,30 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,28-7,48 (4H, m), 7,50-7,57 (2H, m).

D) etyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2-diflo-5-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-hydroxypentanoat

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (3-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(methoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (40,0 g) trong THF (1,2 L) được bổ sung thêm lithi nhôm hydrua (4,53 g) trong các phần ở -78°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa được làm lạnh, và hỗn hợp được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc và chất lọc được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng axit clohydric 1M, dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl (1-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-oxopropan-2-yl)carbamate (40,0 g). Hỗn hợp chứa kẽm được hoạt hóa (56,8 g) trong THF (300 mL) được bổ sung thêm TMSCl (4,43 g) ở 20°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 20°C trong 15 phút trong môi trường nitơ. Sau đó dung dịch etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (82,8 g) trong THF (500 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp nêu trên ở 40°C, và được khuấy ở 40°C trong 1,5 giờ nữa trong môi trường nitơ để thu được dung dịch (2-etoxy-1,1-diflo-2-oxoetyl)kẽm(II) bromua/THF 0,51M (800 mL). Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (1-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-oxopropan-2-yl)carbamate (27,0 g) trong THF (150 mL) được bổ sung thêm dung dịch (2-etoxy-1,1-diflo-2-oxoetyl)kẽm(II) bromua/THF 0,51M (385 mL) ở 15°C, và hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở 15°C trong môi trường nitơ trong 20 phút. Sau đó hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước amoni clorua và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/dầu hỏa ete) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,0 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30-1,54 (12H, m), 3,00-3,35 (2H, m), 3,70-4,55 (3H, m), 4,74-5,19 (1H, m), 7,08-7,25 (2H, m), 7,35-7,57 (7H, m).

E) etyl 4-amino-2,2-diflo-5-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-hydroxypentanoat hydroclorua

Dung dịch được khuấy chứa etyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2-diflo-5-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-hydroxypentanoat (39,0 g) trong 1,4-dioxan (80 mL) được bổ sung thêm dung dịch HCl/1,4-dioxan 4M (250 mL), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (34,0 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,1.

F) 3,3-diflo-5-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4-hydroxypyrolidin-2-on

Dung dịch được khuấy chứa etyl 4-amino-2,2-diflo-5-(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-hydroxypentanoat hydroclorua (66,0 g) trong EtOH (850 mL) được bổ sung thêm DIPEA (66,0 g), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/dầu hỏa ete) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322,0.

G) 4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-ol

Dung dịch được khuấy chứa 3,3-diflo-5-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4-hydroxypyrolidin-2-on (36,0 g) trong THF (400 mL) được bổ sung thêm dung dịch phức hợp BH_3 -THF/THF 1M (336 mL) ở 15°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước nhỏ giọt ở 0°C, và sau đó axit clohydric 1M được bổ sung vào, và được khuấy ở 66°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH 8 nhờ dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa

bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 g).

MS: $[M+H]^+$ 308,1.

H) rac-tert-butyl (2S,3S)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat

4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-ol (37,0 g) được bổ sung thêm tert-butoxycarbonyl tert-butyl carbonat (26,3 g) trong THF (300 mL), và hỗn hợp được bazơ hóa đến độ pH 8 nhờ dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/dầu hỏa ete), và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: C18, pha động: CH₃CN/nước (chứa amoni bicarbonat 10mM)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 2,14-2,28 (1H, m), 2,78-3,00 (1H, m), 3,24-3,40 (1H, m), 3,69-4,00 (2H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 7,13-7,24 (2H, m), 7,32-7,50 (4H, m), 7,52-7,59 (2H, m).

I) rac-tert-butyl (2S,3S)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa rac-tert-butyl (2S,3S)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (9,00 g) trong diclometan (150 mL) được bổ sung thêm pyridin (8,74 g), và sau đó dung dịch triflometansulfonic anhydrit (15,6 g) trong diclometan (50 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào ở -10°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5% và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,0 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (9H, s), 2,76-2,97 (1H, m), 3,34-3,52 (1H, m), 3,84-3,99 (2H, m), 4,32-4,51 (1H, m), 4,89-5,05 (1H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,34-7,56 (6H, m).

J) rac-tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch được khuấy chứa rac-tert-butyl (2S,3S)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (11,0 g) trong N,N-Dimetylaxetamit (450 mL) được bổ sung thêm natri azit (5,30 g), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được điều chỉnh đến độ pH 9-10 nhờ dung dịch nước natri hydro carbonat và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (9,00 g). Dung dịch được khuấy chứa rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,00 g) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Pd trên cacbon 10% (100 mg), và hỗn hợp được khử khí dưới áp suất giảm và được làm sạch bằng hydro vài lần và sau đó được khuấy ở 25°C trong môi trường hydro (15 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đệm celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH và chất lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô làm mẻ đầu tiên. Dung dịch được khuấy chứa rac-tert-butyl (2S,3S)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (8,00 g) trong MeOH (200 mL) được bổ sung Pd trên cacbon 10% (800 mg), và hỗn hợp được khử khí dưới áp suất giảm và được làm sạch bằng hydro vài lần và sau đó được khuấy ở 25°C trong môi trường hydro (15 psi) trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm đệm celite và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Chất lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn và sản phẩm thô của mẻ đầu tiên được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/dầu hỏa ete) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,04 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89-1,32 (9H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,53-2,78 (1H, m), 2,94-3,13 (1H, m), 3,63-3,95 (3H, m), 4,11-4,36 (1H, m), 7,13-7,55 (8H, m).

K) tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Sự phân giải quang của rac-tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (6,03 g) được thực hiện sử dụng HPLC điều chế (Cột: CHIRALPAK AD, pha động: hexan/EtOH=900/100(v/v)) để thu được hợp chất nêu ở

đề mục (3,09 g) với thời gian duy trì ngắn hơn (Cột: CHIRALPAK AD-H, được rửa giải bằng hexan/EtOH=900/100(v/v)).

MS, theo thực nghiệm: 351,1.

L) tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-(metylsulfonamido)pyrrolidin-1-carboxylat

Metansulfonic anhydrit (292 mg) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (355 mg) và TEA (0,365 mL) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (427 mg).

MS, theo thực nghiệm: 385,0.

M) N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3-(metylsulfonamido)pyrrolidin-1-carboxylat (427 mg) trong dung dịch HCl/CPME 4M (12 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (340 mg).

MS: $[M+H]^+$ 385,0.

N) N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (45 mg) và DIPEA (0,092 mL) trong THF (1,28 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Huyền phù được bổ sung nhỏ giọt alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (0,0186 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được bổ sung thêm nước (0,855 mL) và dung dịch lithi hydroxit 4M (0,267 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91-1,26 (6H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 2,97-3,07 (4H, m), 4,09-4,44 (2H, m), 4,59-4,81 (1H, m), 4,82-5,02 (1H, m), 5,27 (1H, s), 7,07-7,17 (1H, m), 7,25-7,34 (2H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 8,09-8,19 (1H, m).

Ví dụ 5

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-3-(etylsulfonamido)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Etansulfonyl clorua (0,233 mL) được bổ sung vào dung dịch tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (500 mg), TEA (0,514 mL) và DMAP (75 mg) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (441 mg).

MS, theo thực nghiệm: 399,1.

B) N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-(etylsulfonamido)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxylat (441 mg) và HCl/CPME 4M (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (360 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,1.

C) N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (60 mg) và DIPEA (0,119 mL) trong THF (1,66 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Huyền phù được bổ sung nhỏ giọt alpha-axetoxo-isobutyryl clorua (0,024 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy

qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được bổ sung thêm nước (1,10 mL) và dung dịch lithi hydroxit 4M (0,345 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (42,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95-1,36 (9H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,99-3,15 (3H, m), 4,09-4,51 (2H, m), 4,58-4,98 (2H, m), 5,26 (1H, s), 7,07-7,18 (1H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,42-7,56 (4H, m), 8,13 (1H, brs).

Ví dụ 7

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) tert-butyl (3-(2,3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbammat

WSC (63,7 mL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 3-(3-brom-2-flophenyl)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoic (105 g), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (31,1 g), HOBt (43,1 g), TEA (48,5 mL) và DMF (580 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydro carbonat bán bão hòa và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để thu được các tinh thể, mà được gom bằng cách lọc và được rửa liên tiếp bằng nước, 2-propanol và IPE. Hỗn hợp gồm chất rắn thu được, axit (3-flophenyl)boronic (48,7 g), XPhos Pd G3 (2,45 g), dung dịch nước kali phosphat 2M (435 mL) và THF (537 mL) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ trong môi trường agon. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri hydro carbonat nửa bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được cho qua tấm đệm NH silica gel (được rửa giải bằng EtOAc) và được cô dưới áp suất giảm để thu được các tinh thể, mà được gom bằng cách lọc và được rửa bằng IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92,8 g).

MS, theo thực nghiệm: 321,0.

B) tert-butyl {3-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-

yl}[(4-metoxyphenyl)metyl]carbamat

Huyền phù được khuấy chứa tert-butyl (3-(2,3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (77,0 g) trong DMF (366 mL) được bổ sung thêm NaH (60% trong dầu) (9,52 g) ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, alpha-clo-4-metoxytoluen (49,7 mL) và tetrabutylaminium iodua (6,76 g) được bổ sung vào ở 0°C. Sau 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp được khuấy chứa EtOAc và dung dịch nước KHSO₄ 5% ở 0°C, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (83 g).

MS, theo thực nghiệm: 441,2.

C) tert-butyl [1-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]carbamat

Lithi nhôm hydrua (0,983 g) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl {3-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-[metoxy(metyl)amino]-1-oxopropan-2-yl}[(4-metoxyphenyl)metyl]carbamat (10 g) trong Et₂O (83 mL) ở -78°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng EtOAc (3,61 mL) bằng cách giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng dưới 10°C, và dung dịch kali bisulfat (6,30 g) trong nước (83 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng Et₂O. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và hỗn hợp gồm nước muối bão hòa và dung dịch nước natri hydro carbonat, và cho qua tấm đệm silica gel (được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,43 g).

MS, theo thực nghiệm: 426,0.

D) etyl 4-{(tert-butoxycacbonyl)[(4-metoxyphenyl)metyl]amino}-2,4,5-trideoxy-5-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,2-diflopentonat

Clotrimetylsilan (0,305 mL) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa kẽm (2,75 g) trong THF (24 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (3,08 mL) được bổ sung vào hỗn hợp dưới điều kiện làm nguội bằng bình nước bằng cách giữ nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng dưới 40°C. Sau 10 phút, dung dịch

tert-butyl [1-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxypheyl)metyl]carbamate (5,78 g) trong THF (6 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp được khuấy chứa dung dịch nước KHSO₄ 10% (60 mL) và EtOAc (120 mL). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,71 g).

MS, theo thực nghiệm: 550,1

E) 5-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxypheyl)metyl]pyrolidin-2-on

HCl/CPME 4M (30,1 mL) được bổ sung vào dung dịch etyl 4-{(tert-butoxycacbonyl)[(4-metoxypheyl)metyl]amino}-2,4,5-trideoxy-5-(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)-2,2-diflopentonat (7,28 g) trong EtOH (3,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được hòa tan trong EtOH (38 mL), và DIPEA (6,28 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,00 g).

MS: [M+H]⁺ 460,2.

F) 5-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on

Xeric amoni nitrat (14,0 g) trong nước (15,9 mL) được bổ sung vào dung dịch 5-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxypheyl)metyl]pyrolidin-2-on (5,85 g) trong CH₃CN (47,7 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa

giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,80 g).

MS: [M-H]⁺ 338,2.

G) tert-butyl 2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat

Phức hợp Boran-THF 0,9M (37,3 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch 5-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on (3,80 g) trong THF (37,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng EtOH (25 mL) và axit clohydric 1M (125 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào dung dịch nước đá natri hydro carbonat bão hòa (250 mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được trộn với natri hydro carbonat (0,941 g), THF (28,0 mL) và nước (28,0 mL), và Boc₂O (2,83 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,00 g).

MS, theo thực nghiệm: 326,2.

H) rac-tert-butyl (2S,3S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat

Triflometansulfonic anhydrit (3,16 mL) được bổ sung vào dung dịch tert-butyl 2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (4,0 g) và pyridin (3,80 mL) trong Et₂O (47,0 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Lớp hữu cơ được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (3,22 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (9H, s), 2,74-2,99 (1H, m), 3,33-3,51 (1H, m), 3,72-4,02 (2H, m), 4,33-4,49 (1H, m), 4,86-5,02 (1H, m), 7,03-7,13 (1H, m), 7,17-7,32 (4H, m), 7,33-7,47 (2H, m).

I) rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Tetra-n-butylamoni azit (24,9 g) được bổ sung vào dung dịch rac-tert-butyl (2S,3S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat (24,4 g) trong CH_3CN (292 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 g).

MS, theo thực nghiệm: 351,0.

J) rac-tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch rac-tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (19,5 g) trong MeOH (433 mL) được hydro hóa với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{OH})_2$ trên cacbon 20% (50% trọng lượng) (1,95 g) ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất bình thường trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,5 g).

MS, theo thực nghiệm: 369,0.

K) tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Sự phân giải quang của rac-tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (16,5 g) được thực hiện sử dụng HPLC điều chế (Cột: CHIRALPAK AD, pha động: hexan/EtOH/diethylamin=900/100/1(v/v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,32 g) với

thời gian duy trì ngắn hơn (Cột: CHIRALPAK AD-H, pha động: hexan/EtOH/diethylamin=900/100/1(v/v/v)).

MS, theo thực nghiệm: 369,1.

L) tert-butyl (2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat

Metansulfonic anhydrit (185 mg) được bổ sung vào hỗn hợp được khuấy chứa tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (300 mg) và TEA (0,296 mL) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (309 mg).

MS: [M-H]⁻ 501,1.

M) N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat (309 mg) và HCl 4M/EtOAc (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (230 mg).

MS: [M-H]⁻ 401,0.

N) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (40 mg) và DIPEA (0,079 mL) trong THF (1,09 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Huyền phù được bổ sung nhỏ giọt alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (0,159 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được bổ sung thêm nước (0,729 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (0,228 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm

khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (41 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95-1,34 (6H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 2,96-3,10 (4H, m), 4,10-4,47 (2H, m), 4,60-4,81 (1H, m), 4,84-5,01 (1H, m), 5,28 (1H, s), 7,08-7,18 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,31-7,41 (4H, m), 7,47-7,56 (1H, m), 8,14 (1H, brs).

Ví dụ 8

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-2-((2,3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (57 mg) và DIPEA (81 mg) trong THF (2 mL) được bổ sung thêm 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (31,1 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung thêm nước (1 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (0,314 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hóa hơi đồng sôi bằng toluen, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,0 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87-1,43 (9H, m), 2,60-2,77 (1H, m), 2,97-3,17 (3H, m), 4,07-5,01 (3H, m), 5,27 (1H, s), 7,03-7,62 (8H, m), 8,14 (1H, brs).

Ví dụ 13

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (29 mg), DIPEA (42,7 mg) và axit 1-hydroxyxyclobutan-1-carboxylic (9,21 mg) trong THF (4 mL) được bổ sung thêm HATU (37,7 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa (5 mL), được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp

chất nêu ở đề mục (29,0 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02-1,17 (1H, m), 1,44-1,66 (1H, m), 1,79-2,04 (2H, m), 2,16-2,42 (2H, m), 2,65-2,84 (1H, m), 2,95-3,10 (4H, m), 3,91-4,11 (1H, m), 4,25-4,53 (2H, m), 4,82-4,96 (1H, m), 5,95 (1H, s), 7,09-7,42 (6H, m), 7,45-7,59 (1H, m), 8,19 (1H, brs).

Ví dụ 21

N-{(2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-difluoro-2-[(3'-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamid

A) tert-butyl (S)-(3-(3-clophenyl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat

Hỗn hợp gồm axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-clophenyl)propanoic (25,3 g), DIPEA (27,3 g) và HATU (35,3 g) trong THF (250 mL) được bổ sung thêm N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (12,4 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (250 mL). Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL), được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,5 g).

MS, theo thực nghiệm: 243,0.

B) tert-butyl (S)-(3-(3-clophenyl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(4-metoxymethyl)carbamat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (S)-(3-(3-clophenyl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat (13,7 g) trong DMF (80 mL) được bổ sung natri hydrua (2,08 g) ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, 1-(clometyl)-4-metoxymethylbenzen (12,5 g) và tetrabutylamoni iodua (1,48 g) được bổ sung vào ở 0°C. Sau khi được khuấy 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp được khuấy chứa EtOAc (200 mL) và dung dịch nước KHSO₄ 5% (100 mL) ở 0°C, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (18,3 g).

MS: $[M+H]^+$ 463,1.

C) tert-butyl [(2S)-1-(3-clophenyl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]carbamat

Nhôm(III) lithi hydrua (2,10 g) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (S)-(3-(3-clophenyl)-1-(metoxy(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(4-metoxybenzyl)carbamat (18,3 g) trong Et₂O (150 mL) ở -78°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng EtOAc (6,97 g) và dung dịch kali hydro sulfat (13,5 g) trong nước (150 mL). Và sau đó EtOAc và nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và hỗn hợp gồm nước muối bão hòa và dung dịch nước natri hydro carbonat, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,8 g).

MS: $[M-H]^-$ 402,1.

D) etyl (4S)-4-((tert-butoxycacbonyl)(4-metoxybenzyl)amino)-5-(3-clophenyl)-2,2-diflo-3-hydroxypentanoat

Hỗn hợp được khuấy chứa kẽm (0,456 g) trong THF (6 mL) được bổ sung thêm clotrimetylsilan (0,051 g) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (0,945 g) được bổ sung vào hỗn hợp dưới điều kiện làm nguội bằng bình nước. Sau 10 phút, dung dịch tert-butyl [(2S)-1-(3-clophenyl)-3-oxopropan-2-yl][(4-metoxyphenyl)metyl]carbamat (0,94 g) trong THF (2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nito trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp được khuấy chứa dung dịch nước axit xitric 10% và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,11 g).

MS, theo thực nghiệm: 472,1.

E) etyl (4S)-5-(3-clophenyl)-2,2-diflo-3-hydroxy-4-((4-metoxybenzyl)amino)pentanoat hydroclorua

Hỗn hợp gồm etyl (4S)-4-((tert-butoxycacbonyl)(4-metoxybenzyl)amino)-5-(3-

clophenyl)-2,2-diflo-3-hydroxypentanoat (1,11 g) trong EtOH (3 mL) được bổ sung dung dịch HCl/CPME 4M (5,26 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hóa hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,976 g).

MS: $[M+H]^+$ 428,0.

F) (5S)-5-[(3-clophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxyphephenyl)metyl]pyrolidin-2-on

Hỗn hợp gồm etyl (4S)-5-(3-clophenyl)-2,2-diflo-3-hydroxy-4-((4-metoxyphephenyl)amino)pentanoat hydroclorua (0,976 g) trong EtOH (5 mL) được bổ sung DIPEA (2,72 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hóa hơi dung môi, chất cặn được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,770 g).

MS: $[M-H]^-$ 380,1.

G) (5S)-5-[(3-clophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on

Hỗn hợp gồm (5S)-5-[(3-clophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxy-1-[(4-metoxyphephenyl)metyl]pyrolidin-2-on (0,77 g) trong CH₃CN (7 mL) và nước (2,33 mL) được bổ sung amoni xeri(IV) nitrat (2,21 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,460 g).

MS: $[M-H]^-$ 260,0.

H) (2S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-ol

Hỗn hợp gồm (5S)-5-[(3-clophenyl)metyl]-3,3-diflo-4-hydroxypyrolidin-2-on (3,45 g) trong THF (40 mL) được bổ sung dung dịch phức hợp boran-THF/THF 0,9M (44,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong môi trường nito trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong 10 phút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng EtOH (10 mL) và axit clohydric 1M (50 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Natri hydro carbonat được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng trong bình đá để thu được độ pH của dung dịch là 8. Sau đó hóa hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,27 g).

MS, theo thực nghiệm: 247,9.

I) tert-butyl (2S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp thô chứa (2S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-ol (2,27 g) và TEA (1,86 g) trong THF (30 mL) được bổ sung thêm Boc₂O (3,00 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Sau khi hóa hơi, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,84 g).

MS, theo thực nghiệm: 247,9.

J) tert-butyl (2S,3S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat

Triflometansulfonic anhydrit (406 µL) được bổ sung vào dung dịch tert-butyl (2S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (420 mg) và pyridin (488 µL) trong Et₂O (6,04 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó ở 40°C trong 2 giờ, hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Lóp hữu cơ được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (410 mg).

MS, theo thực nghiệm: 379,9.

K) tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3S)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat (2,43 g) trong CH₃CN (20 mL) được bổ sung thêm tetrabutylamoni azit (2,16 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở

80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,85 g).

MS, theo thực nghiệm: 272,9.

L) tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-azido-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (1,57 g) trong THF (20 mL) được bổ sung PPh₃ (1,33 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 15 giờ. Sau khi hóa hơi, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan). Chất cặn được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột: CHIRALPAK IA, pha động: hexan/EtOH/diethylamin=650/350/1(v/v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,13 g) với thời gian duy trì ngắn hơn (Cột: CHIRALPAK IA, pha động: hexan/EtOH/diethylamin=650/350/1 (v/v/v)).

MS, theo thực nghiệm: 291,1.

M) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat

Metansulfonic anhydrit (166 mg) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (165 mg) và TEA (0,199 mL) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (186 mg).

MS: [M-H]⁻ 423,1.

N) tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat (186 mg), axit (3-flophenyl)boronic (92 mg), XPhos Pd G3 (37,1 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (1,31 mL) trong DME

(1,46 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (205 mg).

MS: $[M-H]^-$ 483,2.

O) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat (205 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (175 mg).

MS: $[M+H]^+$ 385,0.

P) N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

HATU (43,4 mg) được bổ sung vào dung dịch N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (40 mg), axit bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (12,8 mg) và TEA (0,066 mL) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 30 phút. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,0 mg).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21-1,76 (3H, m), 1,98-3,18 (9H, m), 3,70-5,01 (5H, m), 6,97-7,53 (8H, m).

Ví dụ 25

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (35 mg), axit m-tolylboronic (16,6 mg), XPhos Pd G3 (6,91 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (245 μ L) trong THF (408 μ L) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột

(NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,0 mg).

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 0,97-1,23 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,61-2,71 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,00-3,08 (1H, m), 4,08-4,45 (2H, m), 4,58-5,02 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,24-7,39 (5H, m), 8,05-8,23 (1H, m).

Ví dụ 26

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

HATU (43,4 mg) được bổ sung vào dung dịch N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (40 mg), axit (R)-tetrahydrofuran-2-carboxylic (13,2 mg) và TEA (0,066 mL) trong DMF (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 30 phút. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc sau đó bằng NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (39,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,54-1,81 (3H, m), 1,88-2,06 (1H, m), 2,62-3,14 (5H, m), 3,41-4,76 (7H, m), 7,12-7,23 (1H, m), 7,29-7,44 (2H, m), 7,45-7,57 (4H, m), 7,59-7,76 (1H, m), 8,14-8,30 (1H, m).

Ví dụ 35

N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat (90 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (50,2 mg), XPhos Pd G3 (17,9 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (635 μL) trong DME (1,06 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng

dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (104 mg).

MS, theo thực nghiệm: 403,0.

B) N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat (104 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 mg).

MS: $[M+H]^+$ 403,0.

C) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (20,0 mg) và axit isobutyric (5,09 μ L) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung thêm HATU (26,0 mg) và DIPEA (0,032 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,7 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,11-0,98 (6H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 2,54-3,15 (5H, m), 3,81-4,25 (2H, m), 4,37-4,70 (2H, m), 7,16-7,84 (7H, m), 8,23 (1H, brs).

Ví dụ 44

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (200 mg) và DIPEA (456 μ L) trong THF (3,16 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Huyền phù được bổ sung nhỏ giọt alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (92 μ L) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được bổ sung nước (2,11 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (1,32 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (184 mg).

MS: $[M+H]^+$ 429,0.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp chứa N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (24 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (17,1 mg), XPhos Pd G3 (9,47 mg), kali axetat (11,0 mg) và toluen (1 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp chứa chất cặn thu được, xeri carbonat (58,6 mg), 1-clo-3-iodobenzen (0,011 mL), PdCl₂(dppf) (8,78 mg) và DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan). Chất rắn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,50 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,93-1,28 (6H, m), 2,61-2,74 (1H, m), 2,93-3,12 (4H, m), 4,10-4,48 (2H, m), 4,57-4,81 (1H, m), 4,84-5,02 (1H, m), 5,29 (1H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,29-7,39 (2H, m), 7,42-7,53 (3H, m), 7,57 (1H, s), 8,16 (1H, brs).

Ví dụ 45

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (40,4 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (9,33 μ L) trong DMF (3 mL) được bổ sung thêm HATU (53,0 mg) và DIPEA (0,065 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,1 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19-1,33 (3H, m), 2,20-2,44 (1H, m), 2,60-3,15 (5H, m), 3,80-5,22 (7H, m), 7,11-7,57 (8H, m), 8,09-8,29 (1H, m).

Ví dụ 46

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (40,4 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (9,33 μ L) trong DMF (3 mL) được bổ sung thêm HATU (53,0 mg) và DIPEA (0,065 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,3 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15-1,43 (3H, m), 1,95-2,41 (1H, m), 2,61-3,22 (5H, m), 3,76-5,13 (7H, m), 7,11-7,61 (8H, m), 8,13-8,38 (1H, m).

Ví dụ 50

N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Etansulfonyl clorua (0,065 mL) được bổ sung vào hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (158 mg), TEA (0,127 mL), DMAP (11,2 mg) và THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước muối bão hòa và được cô dưới áp suất giảm. Dầu dư được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (198 mg).

MS, theo thực nghiệm: 338,9.

B) N-{(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (191 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (149 mg).

MS: $[M+H]^+$ 338,9.

C) N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (145 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (0,049 mL) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm HATU (220 mg) và DIPEA (0,270 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (125 mg).

MS: $[M+H]^+$ 423,0.

D) N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-biphenyl)-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-

cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (52,7 mg), axit phenylboronic (30,4 mg), XPhos Pd G3 (10,6 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,374 mL) trong DME (1 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,7 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01-1,29 (3H, m), 2,53-3,18 (6H, m), 3,75-5,29 (7H, m), 7,20-7,76 (9H, m), 8,18 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ví dụ 51

N-[(2S,3R)-2-([(1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)methyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (52,7 mg), axit phenylboronic (30,4 mg), XPhos Pd G3 (10,6 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,374 mL) trong DME (1 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,4 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01-1,32 (3H, m), 1,75-2,28 (1H, m), 2,52-3,23 (5H, m), 3,73-5,22 (7H, m), 7,18-7,71 (9H, m), 8,07-8,36 (1H, m).

Ví dụ 52

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)methyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (50,9 mg), axit (3-flophenyl)boronic (33,7 mg), XPhos Pd G3 (10,2 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,361 mL) trong DME (1 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung

môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,6 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03-1,25 (3H, m), 2,52-3,19 (6H, m), 3,84-5,25 (7H, m), 7,11-7,82 (8H, m), 8,07-8,30 (1H, m).

Ví dụ 56

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (580 mg) và dung dịch hydro clorua CPME 4M (10 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (464 mg).

MS, theo thực nghiệm: 356,9.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (200 mg), axit oxetan-2-carboxylic (78 mg) và DMF (3 mL) được bổ sung thêm HATU (290 mg) và DIPEA (263 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (147 mg).

MS: $[M+H]^+$ 441,0.

C) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (147 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (105

mg), XPhos Pd G3 (28,2 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (1,00 mL) và DME (2 mL) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan). Chất rắn thu được được kết tinh từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (101 mg) với thời gian duy trì ngắn hơn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,33 (3H, m), 2,26-2,45 (1H, m), 2,58-2,83 (2H, m), 2,95-3,22 (3H, m), 3,74-5,20 (7H, m), 7,14-7,52 (6H, m), 8,21 (1H, brs).

Ví dụ 66

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (160 mg) và DIPEA (0,352 mL) trong THF (2 mL) được bổ sung alpha-axetoxo-isobutyryl clorua (0,071 mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước (1 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (1,02 mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (172 mg).

MS: [M+H]⁺ 443,0.

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (20 mg), axit (2,3-diflophenyl)boronic (14,3 mg), XPhos Pd G3 (7,64 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,135 mL) trong THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong ống bịt kín trong 6 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được

hợp chất nêu ở đề mục (19,2 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30-1,43 (9H, m), 2,05-3,25 (5H, m), 3,99-4,53 (3H, m), 4,87 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,99-5,33 (1H, m), 7,07-7,30 (5H, m), 7,35-7,48 (1H, m).

Ví dụ 67

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit (20 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (14,3 mg), XPhos Pd G3 (7,64 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,135 mL) trong THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong ống bịt kín trong 6 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,4 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28-2,66 (10H, m), 2,87-3,22 (4H, m), 3,94-4,57 (3H, m), 4,86 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 4,99-5,30 (1H, m), 6,99-7,24 (5H, m), 7,35-7,48 (1H, m).

Ví dụ 68

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-{[2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl}-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit (75 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (51,6 mg), XPhos Pd G3 (28,7 mg) và kali axetat (33,2 mg) trong toluen (1 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (151 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535,2.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-{[2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl]phenyl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (0,022 g), xeri carbonat (0,040 g), 1-clo-3-iodobenzen (7,65 μ L), PdCl₂(dppf) (6,02 mg) và DME (0,5 mL)/nước (0,150 mL) được khuấy qua đêm ở 80°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31-1,42 (9H, m), 2,21-2,58 (1H, m), 2,86-3,18 (4H, m), 3,99-4,53 (3H, m), 4,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,01-5,29 (1H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 7,27-7,44 (5H, m), 7,47-7,56 (1H, m).

Ví dụ 73

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (200 mg), TEA (166 mg) và THF (5 mL) được bổ sung thêm metansulfonic anhydrit (143 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (244 mg).

MS: [M-H]⁻ 441,1.

B) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat (360 mg) và dung dịch hydro clorua CPME 4M (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (300 mg).

MS, theo thực nghiệm: 342,9.

C) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-

yl}metansulfonamit hydroclorua (300 mg), TEA (400 mg), axit (2R)-tetrahydrofuran-2-carboxylic (110 mg) và DMF (5 mL) được bổ sung thêm HATU (361 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan). Chất rắn thu được được rửa bằng IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (350 mg).

MS: $[M+H]^+$ 441,0.

D) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit (30 mg), axit phenylboronic (12,5 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,204 mL), XPhos Pd G3 (5,76 mg) và THF (0,340 mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,37-2,08 (4H, m), 2,60-3,12 (5H, m), 3,31-4,95 (7H, m), 7,08-7,55 (8H, m), 8,14-8,29 (1H, m).

Ví dụ 76

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (35,0 mg) và axit 1-hydroxyxyclobutan-1-carboxylic (9,50 μL) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung thêm HATU (47,4 mg) và DIPEA (0,058 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,5 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,79-2,12 (4H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,87 (3H, s), 2,92-3,14 (2H, m), 3,93-4,13 (1H, m), 4,19-4,41 (2H, m), 4,97-5,13 (2H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,27-7,54 (8H, m).

Ví dụ 77

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (35,0 mg) và axit isobutyric (0,012 mL) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung thêm HATU (47,4 mg) và DIPEA (0,058 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,45-1,15 (6H, m), 1,94-2,49 (1H, m), 2,74-3,17 (5H, m), 3,72-4,02 (1H, m), 4,28-4,60 (2H, m), 4,87-5,19 (1H, m), 7,09-7,24 (2H, m), 7,29-7,54 (6H, m).

Ví dụ 78

N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (35,0 mg) và axit bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (9,17 μL) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung thêm HATU (47,4 mg) và DIPEA (0,058 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,78-1,91 (2H, m), 2,10 (4H, s), 2,26-2,51 (1H, m), 2,77-

3,12 (5H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,17-4,44 (1H, m), 4,71-5,20 (2H, m), 7,11-7,24 (2H, m), 7,27-7,55 (7H, m).

Ví dụ 79

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (110 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (0,026 mL) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm HATU (149 mg) và DIPEA (0,183 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33,2 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23-2,47 (1H, m), 2,61-3,09 (6H, m), 3,72-5,19 (7H, m), 7,11-7,56 (8H, m), 8,23 (1H, brs).

Ví dụ 81

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (100 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (0,023 mL) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm HATU (130 mg) và DIPEA (0,159 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (41 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30-2,47 (1H, m), 2,64-2,78 (2H, m), 2,96-3,10 (4H, m), 3,75-5,19 (7H, m), 7,11-7,57 (7H, m), 8,14-8,32 (1H, m).

Ví dụ 87

N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (157 mg), axit bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (55,7 mg), TEA (209 mg) và DMF (4 mL) được bổ sung thêm HATU (236 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được bổ sung nước, và chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg).

MS: $[M+H]^+$ 437,0.

B) N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit (180 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (130 mg), XPhos Pd G3 (69,8 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (1,24 mL) và DME (3 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan). Chất cặn thu được được kết tinh từ ethanol/nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (121 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20-1,68 (2H, m), 1,90 (4H, s), 2,08-2,40 (1H, m), 2,61-2,77 (1H, m), 2,90-3,16 (4H, m), 3,70-4,31 (2H, m), 4,37-4,86 (2H, m), 7,08-7,57 (6H, m), 8,02-8,30 (1H, m).

Ví dụ 88

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) tert-butyl (2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-

4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (97 mg), axit (3-flophenyl)boronic (46,4 mg), XPhos Pd G3 (18,7 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,663 mL) trong THF (1 mL) được nung nóng ở 80°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg).

MS: $[M-H]^-$ 497,2.

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (100 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (5 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (86 mg).

MS: $[M+H]^+$ 399,0.

C) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

HATU (22,7 mg) được bổ sung vào dung dịch N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (20 mg), axit (R)-tetrahydrofuran-2-carboxylic (6,94 mg) và TEA (0,032 mL) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 30 phút. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,0 mg).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03-2,06 (7H, m), 2,66-3,14 (4H, m), 3,41-4,74 (7H, m), 7,10-7,74 (8H, m), 8,07-8,31 (1H, m).

Ví dụ 91

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-

cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (188 mg), axit oxetan-2-carboxylic (60,7 mg), TEA (251 mg) và DMF (4 mL) được bổ sung thêm HATU (283 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan), và sau đó bằng HPLC (cột: L-Column2 ODS (3,0 mmI.D.×50 mm, 3 μm), pha động: nước/CH₃CN (chứa amoni axetat 5 mM)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65,2 mg) với thời gian duy trì ngắn hơn.

MS: [M+H]⁺ 426,9.

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit (30 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (22,2 mg), XPhos Pd G3 (11,9 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,211 mL) và THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan), và được kết tinh lại từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,77-3,25 (7H, m), 3,68-3,92 (1H, m), 4,16-4,98 (5H, m), 5,01-5,21 (2H, m), 6,76-6,87 (1H, m), 7,01-7,10 (2H, m), 7,16-7,50 (3H, m).

Ví dụ 92

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

HATU (43,7 mg) được bổ sung vào dung dịch N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (35 mg), axit oxetan-2-carboxylic (9,39 mg) và TEA (0,053 mL) trong DMF (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó axit

oxetan-2-carboxylic (9,39 mg) được bổ sung thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,4 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,31-3,21 (7H, m), 3,77-4,66 (6H, m), 4,96-5,11 (2H, m), 6,75-6,89 (1H, m), 6,99-7,15 (2H, m), 7,17-7,47 (3H, m).

Ví dụ 94

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (15,2 mg), DIPEA (21,7 mg) và THF (0,5 mL) được bổ sung 2-metylpropanoyl clorua (5,36 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,6 mg).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,17-0,92 (6H, m), 1,22-1,35 (3H, m), 1,79-2,48 (1H, m), 2,60-2,77 (1H, m), 2,97-3,24 (3H, m), 3,70-4,22 (2H, m), 4,35-4,93 (2H, m), 7,03-7,65 (7H, m), 8,01-8,45 (1H, m).

Ví dụ 97

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

HATU (20,46 mg) được bổ sung vào dung dịch N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (18 mg), axit isobutyric (5,47 mg) và TEA (0,029 mL) trong DMF (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 30 phút. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở nhiệt

độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,11-1,38 (9H, m), 1,75-2,04 (1H, m), 2,52-2,92 (2H, m), 2,96-3,12 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,81-4,22 (2H, m), 4,35-4,65 (2H, m), 7,12-7,79 (8H, m), 8,10-8,30 (1H, m).

Ví dụ 98

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (20 mg) và axit isobutyric (3,95 μL) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung thêm HATU (26,0 mg) và DIPEA (0,032 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/ hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,17-0,92 (6H, m), 1,11-1,94 (1H, m), 2,58-3,22 (5H, m), 3,65-4,26 (2H, m), 4,36-4,89 (2H, m), 7,06-7,57 (7H, m), 8,13-8,34 (1H, m).

Ví dụ 106

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (30 mg) và axit isobutyric (7,29 mg) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung thêm HATU (39,3 mg) và DIPEA (0,048 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie

sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/ hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,16-0,94 (6H, m), 1,19-1,95 (4H, m), 2,59-2,80 (1H, m), 2,97-3,25 (3H, m), 3,65-4,21 (2H, m), 4,33-4,89 (2H, m), 7,05-7,55 (8H, m), 8,03-8,43 (1H, m).

Ví dụ 116

N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (128 mg) và axit isobutyric (0,038 mL) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm HATU (195 mg) và DIPEA (0,238 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (108 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,0.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit (17 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (13,1 mg), XPhos Pd G3 (3,52 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,125 mL) trong DME (1 mL) được khuấy qua đêm ở 80°C. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,12-0,98 (6H, m), 1,03-1,88 (4H, m), 2,53-3,24 (4H,

m), 3,81-4,23 (2H, m), 4,36-4,63 (2H, m), 7,16-7,78 (7H, m), 8,12-8,32 (1H, m).

Ví dụ 121

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (17 mg), axit (2,3-diflophenyl)boronic (12,6 mg), XPhos Pd G3 (6,74 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,119 mL) trong THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong ống bít kín trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,3 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,67-3,30 (7H, m), 3,67-3,93 (1H, m), 4,18-5,20 (7H, m), 7,06-7,49 (6H, m).

Ví dụ 122

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (17 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (12,6 mg), XPhos Pd G3 (6,74 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,119 mL) trong THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong ống bít kín trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,9 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66-3,32 (7H, m), 3,64-3,91 (1H, m), 4,17-5,21 (7H, m), 6,99-7,17 (3H, m), 7,17-7,30 (2H, m), 7,32-7,49 (1H, m).

Ví dụ 124

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) tert-butyl (2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat

Xyclopropansulfonyl clorua (0,081 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-[(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-

1-carboxylat (130 mg) và TEA (0,178 mL) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ qua đêm, được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 1 giờ. Xyclopropansulfonyl clorua (0,081 mL) và TEA (0,178 mL) bổ sung được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silica gel (được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (130 mg).

MS, theo thực nghiệm: 411,1.

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (186 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (4,0 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg).

MS: $[M+H]^+$ 411,1.

C) N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit hydroclorua (80,0 mg), axit oxetan-2-carboxylic (29,3 mg), HATU (117 mg) và DMF (2,0 mL) được bổ sung DIPEA (0,200 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc/hexan. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan, sau đó bằng NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,90-1,08 (3H, m), 1,21-1,33 (1H, m), 2,24-2,38 (1H, m), 2,54-2,81 (3H, m), 3,01-3,15 (1H, m), 3,70-5,22 (7H, m), 7,07-7,58 (8H, m), 8,05-8,42 (1H, m).

Ví dụ 129

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-

cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (100 mg), TEA (83 mg) và THF (3 mL) được bổ sung xyclopropansulfonyl clorua (96 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 70°C, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (75 mg).

MS: [M-H]⁻ 467,0.

B) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (328 mg) và dung dịch hydro clorua CPME 4M (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (240 mg).

MS, theo thực nghiệm: 369,0.

C) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn (thu được bằng HPLC (cột: L-Column2 ODS (3,0 mmI.D.×50 mm, 3 μm), pha động: nước/CH₃CN (chứa 5 mM amoni axetat)))

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit hydroclorua (35 mg), axit oxetan-2-carboxylic (13,2 mg) và DMF (1,5 mL) được bổ sung thêm HATU (49,3 mg) và DIPEA (44,6 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11 mg).

MS: [M+H]⁺ 453,1.

D) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-

cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropanesulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropanesulfonamid (10 mg) với thời gian duy trì ngắn hơn (thu được bằng HPLC (cột: L-Column2 ODS (3,0 mmI.D.×50 mm, 3 μm), pha động: nước/CH₃CN (chứa 5 mM amoni axetat))), axit (3-flophenyl)boronic (6,18 mg), Xphos Pd G3(1,87 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,066 mL) và DME (0,5 mL) được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91-1,21 (4H, m), 2,15-2,43 (1H, m), 2,71-3,04 (3H, m), 3,08-3,26 (1H, m), 3,68-3,88 (1H, m), 4,16-5,18 (7H, m), 7,03-7,25 (3H, m), 7,27-7,44 (4H, m).

Ví dụ 131

N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamid

A) N-{(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamid hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat (187 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (145 mg).

MS: [M+H]⁺ 325,0.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamid

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}metansulfonamid hydroclorua (51,1 mg) và axit isobutyric (0,020 mL) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm HATU (81 mg) và DIPEA (0,099 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được

tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (53,0 mg).

MS: $[M+H]^+$ 395,0.

C) N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit (14,5 mg), axit (2,3-diflophenyl)boronic (11,6 mg), XPhos Pd G3 (3,11 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,110 mL) trong DME (0,5 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,1 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,16-0,98 (6H, m), 1,78-2,36 (1H, m), 2,54-3,13 (5H, m), 3,75-4,72 (4H, m), 7,26-7,64 (7H, m), 8,10-8,36 (1H, m).

Ví dụ 133

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) N-((2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit

HATU (283 mg) được bổ sung vào dung dịch N-((2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflopyrrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (188 mg), axit oxetan-2-carboxylic (60,7 mg) và TEA (0,345 mL) trong DMF (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan, sau đó bằng NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (84,5 mg).

MS: $[M+H]^+$ 426,9

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-

yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit (20 mg), axit (2,3-diflophenyl)boronic (14,8 mg), XPhos Pd G3 (7,93 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,141 mL) trong THF (0,5 mL) được khuấy ở 90°C trong ống bịt kín trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,1 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,31-3,22 (7H, m), 3,77-3,94 (1H, m), 4,01-4,20 (1H, m), 4,24-5,17 (6H, m), 7,06-7,48 (6H, m).

Ví dụ 144

N-{(2S,3R)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (146 mg), axit xyclopropanacarboxylic (47,8 mg) và DMF (4 mL) được bổ sung thêm HATU (211 mg) và DIPEA (191 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (144 mg).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 423,0.

B) N-{(2S,3R)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (16,0 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (12,0 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,116 mL) và DME (0,500 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (3,2 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 90°C, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột

silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,43-1,49 (8H, m), 2,85-5,03 (9H, m), 6,72-7,61 (6H, m).

Ví dụ 145

N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit

A) tert-butyl (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm dimetylsulfamoyl clorua (3 mL), tert-butyl (2S,3R)-3-amino-4,4-diflo-2-[(2-flo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (400 mg) và DMAP (240 mg) được khuấy qua đêm ở 50°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (500 mg).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 512,1.

B) N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm dung dịch HCl/CPME 4M (12,2 mL) và tert-butyl (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (500 mg) được khuấy qua đêm ở 45°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và các chất rắn được rửa bằng EtOAc và được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (435 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,0.

C) N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit

Dung dịch N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydroclorua (20 mg), axit 1-hydroxy-xyclobutancarboxylic (5,16 mg) và DIPEA (7,76 μL) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm HATU (16,9 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm.

Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,7 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,59 (1H, m), 1,74-1,91 (1H, m), 1,92-2,08 (2H, m), 2,47-2,60 (2H, m), 2,69-2,75 (6H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,06-3,22 (1H, m), 3,90-4,07 (1H, m), 4,08-4,22 (1H, m), 4,22-4,43 (1H, m), 5,04 (2H, brs), 7,10-7,19 (1H, m), 7,24-7,38 (3H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m).

Ví dụ 146

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (47,9 mg), axit isobutyric (20,2 mg), DIPEA (0,080 mL) và DMF (0,80 mL) được bổ sung thêm HATU (96,2 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (44,6 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,0.

B) N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (15,9 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (12,0 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,100 mL) và DME (0,300 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (3,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 90°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,4 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,52 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,85-1,49 (8H, m), 1,82-5,09 (10H, m), 6,75-7,55 (6H, m).

Ví dụ 147

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit (14,5 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (10,0 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,100 mL) và DME (0,300 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (3,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 90°C. Ngoài ra, hỗn hợp được bổ sung axit (2,5-diflophenyl)boronic (10,0 mg) và XPhos Pd G3 (3,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 20 phút trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,70 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,53 (1H, d, J = 6,5 Hz), 0,83-1,48 (8H, m), 1,90-5,01 (10H, m), 6,98-7,55 (6H, m).

Ví dụ 171

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit hydroclorua (44,3 mg), axit isobutyric (15 µL), DIPEA (50 µL) và DMF (0,80 mL) được bổ sung thêm HATU (60,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,52 (1H, d, J = 6,5 Hz), 0,76-1,39 (9H, m), 1,84-5,16 (9H, m), 6,98-7,54 (8H, m).

Ví dụ 202

N-{(2S,3R)-1-(xyclopropanacacbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-

diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (15 mg), axit (3-flophenyl)boronic (9,88 mg), XPhos Pd G3 (2,99 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,106 mL) trong DME (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,1 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05-1,49 (8H, m), 2,86-5,01 (9H, m), 7,04-7,44 (7H, m).

Ví dụ 205

N-{(2S,3R)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (13 mg), axit phenylboronic (7,46 mg), XPhos Pd G3 (2,59 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,092 mL) trong DME (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,90 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0,13-0,18 (2H, m), 0,49-1,48 (6H, m), 2,83-4,97 (9H, m), 7,15-7,54 (8H, m).

Ví dụ 210

(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit

A) tert-butyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrol-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 1-(brommetyl)-3-clo-2-flobenzen (40,0 g), axit (1-(tert-butoxycacbonyl)-1H-pyrol-2-yl)boronic (49,1 g), dung dịch nước kali phosphat 1M (537 mL) và THF (900 mL) được bổ sung PdCl₂(dppf) (2,62 g) trong môi trường agon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được hồi lưu trong 16 giờ, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được

làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (54,7 g).

MS: $[M-H]^-$ 308,0.

B) 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrol

Hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrol-1-carboxylat (54,7 g) và MeOH (250 mL) được bổ sung dung dịch natri metoxit metanol 28% (170 g) trong môi trường agon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch nước amoni clorua dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,9 g).

MS: $[M+H]^+$ 209,9.

C) benzyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1H-pyrol (35,9 g), kẽm (112 g) và EtOH (500 mL) được bổ sung nhỏ giọt liên tục axit clohydric (171 mL) ở 85°C. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 8M (pH = 8). Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được chiết bằng EtOAc/THF. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, THF (400 mL) và nước (400 mL) được bổ sung natri hydro carbonat (21,6 g) và 1-(((benzyloxy)cacbonyl)oxy)pyrolidin-2,5-dion (44,8 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, và hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,7 g).

MS: $[M+H]^+$ 346,0.

D) rac-benzyl (1S,2S,5R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-

3-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl 2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (25,7 g), 1,1,1-trifloaxeton (70,3 g), natri 2,2'-((2-(bis(carboxymetyl)amino)etyl)imino)diacetat dihydrat (0,055 g) và CH₃CN (180 mL)/nước (120 mL) được bổ sung kali peroxymonosulfat (137 g) và natri hydro carbonat (94 g) qua 35 phút ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy mạnh ở 0°C trong 2 giờ 30 phút, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,6 g).

MS: [M+H]⁺ 362,0.

E) rac-benzyl (2S,3S,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-benzyl (1S,2S,5R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (24,0 g) và N,N-diethylethanamin trihydroflorua (64,1 g) được khuấy ở 120°C trong 17 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,2 g).

MS: [M+H]⁺ 382,0.

F) rac-benzyl (2S,3S,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-benzyl (2S,3S,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (24,2 g), pyridin (100 g) và Et₂O (370 mL) được bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (53,6 g) trong môi trường agon ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước axit xitric 10%, dung dịch nước natri hydro carbonat và nước muối bão hòa, được làm khô

bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,0 g).

MS: $[M+H]^+$ 514,0.

G) rac-benzyl (2S,3R,4S)-3-azido-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-benzyl (2S,3S,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-[(triflometansulfonyl)oxy]pyrolidin-1-carboxylat (29,0 g) và CH₃CN (335 mL) được bổ sung tetra-n-butylamoni azit (48,2 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, được rót vào nước đá, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22,2 g).

MS: $[M+H]^+$ 407,0.

H) rac-benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm rac-benzyl (2S,3R,4S)-3-azido-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (2,17 g) và THF (42,7 mL)/nước (10,7 mL) được bổ sung triphenylphosphin (1,68 g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 15 giờ, hỗn hợp được bổ sung nước muối bão hòa ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (metanol/EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,74 g).

MS: $[M+H]^+$ 381,0.

I) benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat

rac-Benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (668 mg) được phân giải bằng HPLC (cột: CHIRALPAK ID, 50 mmID×500 mmL, 20 μm, pha động: hexan/2-propanol/dietylamin = 600/400/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (251 mg) với thời gian duy trì dài hơn.

MS: $[M+H]^+$ 381,1.

J) benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-

flopýrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopýrolidin-1-carboxylat (289 mg), TEA (189 mg) và THF (4,0 mL) được bổ sung etansulfonyl clorua (190 mg) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (295 mg).

MS: $[M+H]^+$ 473,0.

K) benzyl (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopýrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopýrolidin-1-carboxylat (340 mg), axit (3-flophenyl)boronic (150 mg), XPhos Pd G3 (30,9 mg) và DME (4,0 ml) được bổ sung dung dịch nước kali phosphat 1M (1,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước kali phosphat 1M (0,4 mL), axit (3-flophenyl)boronic (50,5 mg) và XPhos Pd G3 (15,2 mg) ở 90°C. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (250 mg).

MS: $[M+H]^+$ 533,2.

L) N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopýrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopýrolidin-1-carboxylat (240 mg), paladi trên cacbon 10% (24,0 mg) và MeOH (5,0 mL)/THF (3,0 mL) được khuấy qua đêm dưới áp suất thông thường của môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (178

mg).

MS: $[M+H]^+$ 399,0.

M) (2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit (10,0 mg), DIPEA (22,2 mg) và THF (0,200 mL) được bổ sung dimethylcarbonyl clorua (11,7 mg) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và dung dịch phản ứng được làm khô bằng cách thổi nitơ. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,7 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,81-1,44 (3H, m), 2,59-4,17 (13H, m), 4,73-4,90 (2H, m), 5,06-5,27 (1H, m), 6,98-7,53 (7H, m).

Ví dụ 211

N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit (8,9 mg), bis(triclotometyl) carbonat (4,0 mg) và THF (0,200 mL) được bổ sung DIPEA (7,40 mg) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được pha loãng bằng THF (0,200 mL), azetidin (3,83 mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm khô bằng cách thổi nitơ, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,8 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,81-1,35 (3H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,85-4,23 (11H, m), 4,64-5,29 (3H, m), 6,98-7,54 (7H, m).

Ví dụ 212

N-{(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanacacbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit (11,6 mg), axit xyclopropanacarboxylic (4,6 mg), DIPEA

(11,8 mg) và DMF (0,200 mL) được bổ sung thêm HATU (20,5 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách thổi nitơ. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,4 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,05-1,47 (7H, m), 2,64-5,43 (11H, m), 6,98-7,54 (7H, m).

Ví dụ 220

N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua

Benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrrolidin-1-carboxylat (78 mg) được bổ sung thêm dung dịch axit hydro bromua-axetic 30% (0,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tạo hỗn hợp đồng sôi bằng toluen, và được tạo huyền phù trong IPE, và chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 mg).

MS, theo thực nghiệm: 338,9.

B) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua (65 mg), DIPEA (60,0 mg) và THF (0,8 mL) được bổ sung 1-clo-2-metyl-1-oxopropan-2-yl axetat (30,6 mg) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và nước (0,4 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (0,387 mL) được bổ sung vào ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (66 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,0.

C) N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-

3-yl)methylpyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit (22 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (16,4 mg), XPhos Pd G3 (4,38 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,155 mL) và DME (0,8 mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan), và sau đó bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,2 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40 (6H, s), 2,85 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,02 (2H, dd, J = 13,4, 6,1 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 13,9, 7,8 Hz), 3,96-4,30 (3H, m), 4,75-5,02 (2H, m), 5,10-5,32 (1H, m), 6,82 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,02-7,13 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,27-7,50 (2H, m).

Ví dụ 225

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (0,310 g) và axit 3-floxylobutan-1-carboxylic (0,128 mL) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm HATU (0,450 g) và DIPEA (0,551 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: CHIRALCEL OD-H, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 850/150 (v/v) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (177 mg) với thời gian duy trì ngắn hơn bằng HPLC (Cột: CHIRALCEL OD-H, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 850/150 (v/v)).

MS: [M+H]⁺ 457,1.

B) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-

floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxyclobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (50 mg), axit (3-flophenyl)boronic (30,6 mg) và XPhos Pd G3 (9,26 mg) được bổ sung DME (2 mL) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,328 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (54,1 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29-1,48 (3H, m), 1,55-2,03 (2H, m), 2,25-3,26 (7H, m), 3,33-4,55 (4H, m), 4,88-5,24 (2H, m), 7,03-7,48 (7H, m).

Ví dụ 226

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1s,3R)-3-floxyclobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (0,310 g) và axit 3-floxyclobutan-1-carboxylic (0,128 mL) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm HATU (0,450 g) và DIPEA (0,551 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: CHIRALCEL OD-H, pha động: cacbon dioxit/ (MeOH/dietylamin = 1000/3) = 850/150 (v/v) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (134 mg) với thời gian duy trì dài hơn bằng HPLC (Cột: CHIRALCEL OD-H, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 850/150 (v/v)).

MS: [M+H]⁺ 457,1.

B) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-

floxyclobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1s,3R)-3-floxyclobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (45 mg), axit (3-flophenyl)boronic (17,9 mg), XPhos Pd G3 (8,34 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,295 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan). Chất cặn được kết tinh từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29-1,47 (3H, m), 1,80-3,92 (11H, m), 4,19-5,01 (4H, m), 7,02-7,46 (7H, m).

Ví dụ 236

N-{(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropancacbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (179 mg) và dung dịch hydro bromua/axit axetic 30% (2,0 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Toluene (20 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng EtOAc, và chất không tan được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng EtOAc để thu được chất rắn. Hỗn hợp gồm chất rắn thu được, THF (2,0 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,50 ml) được bổ sung xyclopropancacbonyl clorua (81 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (88,2 mg).

MS: [M+H]⁺ 407,0.

B) N-{(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (22,0 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (17,3 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,130 mL) và DME (0,500 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (5,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 90°C. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan), và được kết tinh lại từ EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,5 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05-1,48 (7H, m), 2,68-4,30 (8H, m), 4,60-5,41 (3H, m), 6,76-7,54 (6H, m).

Ví dụ 239

N-{(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanacacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (22,0 mg), axit phenylboronic (17,0 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,130 mL) và DME (0,500 mL) được bổ sung XPhos Pd G3 (6,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 90°C. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), sau đó kết tinh lại (EtOAc/heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,2 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,09-1,47 (7H, m), 2,60-4,31 (8H, m), 4,60-5,38 (3H, m), 6,98-7,57 (8H, m).

Ví dụ 245

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydroclorua (141 mg) và axit xyclopropanacacboxylic (0,044 mL) trong DMF (4 mL) được bổ sung thêm HATU (212 mg) và DIPEA (0,260 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm

dùng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (134 mg).

MS: $[M+H]^+$ 411,0.

B) N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit (134 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (124 mg), XPhos Pd G3 (55,2 mg) và kali axetat (64,0 mg) trong toluen (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (0,041 g), xeri carbonat (0,080 g), 1-brom-3-clo-5-flobenzen (0,051 g), PdCl₂(dppf) (0,012 g) và DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,8 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05-1,47 (5H, m), 2,83-5,42 (10H, m), 7,07-7,47 (6H, m).

Ví dụ 248

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (144 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (129 mg), XPhos Pd G3 (57,4 mg) và kali axetat (66,5 mg) trong toluen (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc

và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (0,043 g), xeri carbonat (0,081 g), 1-brom-3-clo-5-flobenzen (0,052 g), PdCl₂(dppf) (0,012 g) và DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,00 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06-1,51 (8H, m), 2,84-5,44 (9H, m), 7,05-7,48 (6H, m).

Ví dụ 249

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (144 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (129 mg), XPhos Pd G3 (57,4 mg) và kali axetat (66,5 mg) trong toluen (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (0,043 g), xeri carbonat (0,081 g), 1-brom-3-clo-2-flobenzen (0,052 g) và PdCl₂(dppf) (0,012 g) trong DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,30 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0,11-0,22 (1H, m), 0,47-1,48 (7H, m), 2,79-4,98 (9H, m), 6,95-7,61 (6H, m).

Ví dụ 250

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit (134 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (124 mg), XPhos Pd G3 (55,2 mg)

và kali axetat (64,0 mg) trong toluen (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (0,041 g), xeri carbonat (0,080 g), 1-clo-3-iodobenzen (0,058 g) và PdCl₂(dppf) (0,012 g) trong DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,07-1,48 (5H, m), 2,76-5,27 (10H, m), 7,12-7,51 (7H, m).

Ví dụ 251

N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-1-(xyclopropanacacbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit (144 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (129 mg), XPhos Pd G3 (57,4 mg) và kali axetat (66,5 mg) trong toluen (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được (0,043 g), xeri carbonat (0,081 g), 2-brom-4-clo-1-flobenzen (0,052 g), PdCl₂(dppf) (0,012 g) và DME (1 mL)/nước (0,300 mL) được khuấy trong bình bịt kín ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,11-1,47 (8H, m), 2,77-5,39 (9H, m), 6,97-7,61 (6H, m).

Ví dụ 257

N-[(2S,3R)-1-butanoyl-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-2-((2,3'-diflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4,4-

diflopyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (0,020 g) và axit butyric (6,08 μ L) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm HATU (0,025 g) và DIPEA (0,031 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan), và then được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,90 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,44-0,69 (3H, m), 0,70-1,33 (6H, m), 1,81-2,31 (1H, m), 2,56-3,24 (4H, m), 3,64-4,82 (4H, m), 7,08-7,58 (7H, m), 8,11-8,41 (1H, m).

Ví dụ 267

N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (51 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (42,5 mg), XPhos Pd G3 (18,9 mg), kali axetat (21,9 mg) và toluen (2 ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 80°C trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, xeri carbonat (108 mg), 1-clo-3-iodobenzen (39,3 mg), PdCl₂(dppf) (16,1 mg) và DME (1 ml)/nước (0,3 mL) được khuấy trong điều kiện bịt kín, trong môi trường nitơ ở 80°C trong 1 giờ. Dung môi được hóa hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg).

MS: [M-H]⁻ 531,1.

B) N-{(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (22 mg) và dung dịch hydro clorua/CPME 4M (15 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất không tan được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5 mg).

MS: [M-H]⁻ 431,0.

C) N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydroclorua (4,5 mg), axit oxetan-2-carboxylic (1,47 mg) và DMF (1 ml) được bổ sung thêm HATU (5,47 mg) và DIPEA (4,96 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC (YMC-Actus Triant C18 pha động: nước/CH₃CN (chứa amoni bicarbonat 10mM)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18-1,32 (3H, m), 2,23-2,40 (1H, m), 2,61-3,16 (5H, m), 3,78-5,11 (7H, m), 7,12-7,61 (7H, m), 8,12-8,42 (1H, m).

Ví dụ 272

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-((2,3',5'-triflo-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit hydroclorua (0,030 g) và axit 1-hydroxyxyclobutan-1-carboxylic (10,2 μL) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm HATU (0,036 g) và DIPEA (0,045 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,77-1,92 (1H, m), 1,96-2,11 (3H, m), 2,45-2,62 (2H, m), 2,90-3,19 (4H, m), 3,35-3,67 (1H, m), 3,98-4,39 (3H, m), 4,86-

5,08 (2H, m), 6,78-6,86 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m).

Ví dụ 302

N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (129 mg), axit phenylboronic (66,5 mg), XPhos Pd G3 (23,1 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,818 mL) trong DME (4 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng magie sulfate, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (92 mg).

MS: $[M+H]^+$ 515,1.

B) N-{(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua

Benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (90 mg) được bổ sung thêm dung dịch HBr/axit axetic 30% (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và dung môi được hóa hơi bằng toluen. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong IPE và được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80,9 mg).

MS: $[M+H]^+$ 381,0.

C) N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-((2R)-oxetan-2-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua (35 mg) và axit oxetan-2-carboxylic (23,2 mg) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm HATU (43,3 mg) và DIPEA (0,053 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng

bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,5 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19-1,31 (3H, m), 2,30-2,46 (1H, m), 2,60-2,86 (2H, m), 3,02-3,20 (3H, m), 3,46-3,68 (1H, m), 3,77-4,28 (4H, m), 4,39-5,40 (3H, m), 7,09-7,61 (8H, m), 7,81 (1H, br s).

Ví dụ 304

N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrrolidin-1-carboxylat (129 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (94,6 mg), XPhos Pd G3 (21,9 mg) và DME (2,0 mL) được bổ sung dung dịch nước kali phosphat 1M (0,60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,4 mg).

MS: [M+H]⁺ 551,2.

B) N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-1-carboxylat (30,4 mg) và Pd-C 10% (3,0 mg) trong MeOH (1,0 mL) được hydro hóa dưới áp suất bình cầu qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, axit 2-oxetancarboxylic (10,2 mg), DIPEA (0,030 mL) và DMF (1,0 mL) được bổ sung thêm HATU (36,1 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17-1,33 (3H, m), 2,22-2,45 (1H, m), 2,58-3,20 (5H, m), 3,48-5,42 (8H, m), 7,13-7,51 (6H, m), 7,73-7,91 (1H, m).

Ví dụ 305

N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat (30,4 mg) và Pd-C 10% (3,0 mg) trong MeOH (1,0 mL) được hydro hóa dưới áp suất bình cầu qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp gồm chất cặn thu được, axit 2-oxetancarboxylic (10,2 mg), DIPEA (0,030 mL) và DMF (1,0 mL) được bổ sung thêm HATU (36,1 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,1 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19-1,33 (3H, m), 2,22-2,44 (1H, m), 2,61-3,22 (4H, m), 3,42-5,41 (9H, m), 7,12-7,56 (6H, m), 7,73-8,00 (1H, m).

Ví dụ 307

N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

A) benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (129 mg), axit (2,3-diflophenyl)boronic (91,9 mg), XPhos Pd G3 (21,9 mg) và DME (2,0 mL) được bổ sung dung dịch nước kali phosphat 1M (0,60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,7 mg).

MS: $[M+H]^+$ 551,2.

B) N-{(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (32,7 mg) và Pd-C 10% (3,0 mg) trong MeOH (1,0 mL) được hydro hóa dưới áp suất bình cầu qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,6 mg).

MS: $[M+H]^+$ 417,1.

C) N-{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (23,6 mg), axit 2-oxetancarboxylic (16,1 mg), DIPEA (0,050 mL) và DMF (1,0 mL) được bổ sung thêm HATU (26,0 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,7 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,23-2,45 (1H, m), 2,58-2,89 (2H, m), 3,00-3,18 (3H, m), 3,41-5,39 (8H, m), 7,07-7,59 (6H, m), 7,82 (1H, br s).

Ví dụ 346

N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

A) N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua

Benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (2,18 g) được bổ sung dung dịch HBr/axit axetic 30% (20 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm với heptan, và chất cặn được pha loãng bằng IPE. Chất không tan được gom bằng cách lọc, và được rửa bằng IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,83 g).

MS: $[M+H]^+$ 339,0.

B) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua (195 mg) và DIPEA (0,402 mL) trong THF (4 mL) được bổ sung alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (0,081 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước (1 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (1,16 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg).

MS: $[M+H]^+$ 425,0.

C) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit (45 mg), axit (3-clophenyl)boronic (21,5 mg), XPhos Pd G3 (8,96 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,318 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) và sau đó bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục (11,4 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,22 (3H, m), 1,40 (6H, s), 2,73-3,27 (5H, m), 3,94-4,31 (3H, m), 4,76-5,33 (3H, m), 7,13-7,55 (7H, m).

Ví dụ 374

N-{(2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

A) N-((2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4-flopyrrolidin-3-yl)metansulfonamit

Dung dịch N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrrolidin-3-yl}metansulfonamit hydrobromua (100 mg) và axit bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylic (0,044 mL) trong DMF (3 mL) được bổ sung thêm HATU (141 mg) và DIPEA (0,129 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (102 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,0.

B) N-{(2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-((2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4-flopyrrolidin-3-yl)metansulfonamit (20 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (15,1 mg), XPhos Pd G3 (4,04 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,143 mL) trong DME (0,8 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) sau đó bằng HPLC điều chế ((Cột: L-Column 2 ODS, pha động: H_2O 5 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,5 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,75-1,94 (1H, m), 2,07-2,38 (5H, m), 2,53 (3H, d, $J = 26,2$ Hz), 2,88-3,31 (3H, m), 3,62-4,47 (3H, m), 4,65-5,35 (3H, m), 6,78-6,88 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,16-7,26 (2H, m), 7,46-7,55 (1H, m).

Ví dụ 375

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (28 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (19,4 mg), XPhos Pd G3 (5,19 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,184 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,3 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21-1,73 (4H, m), 2,00-2,42 (3H, m), 2,60-3,26 (5H, m), 3,68-5,13 (5H, m), 7,11-7,55 (6H, m), 8,09-8,40 (1H, m).

Ví dụ 376

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (28 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (19,4 mg), XPhos Pd G3 (5,19 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,184 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,2 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19-1,74 (4H, m), 2,01-2,42 (3H, m), 2,57-3,22 (5H, m), 3,66-5,17 (5H, m), 7,13-7,48 (6H, m), 8,11-8,37 (1H, m).

Ví dụ 378

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (28 mg), axit phenylboronic

(14,9 mg), XPhos Pd G3 (5,19 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,184 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,9 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,71 (4H, m), 1,99-2,43 (3H, m), 2,60-3,23 (5H, m), 3,68-5,14 (5H, m), 7,09-7,56 (8H, m), 8,11-8,38 (1H, m).

Ví dụ 380

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (17 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (11,8 mg), XPhos Pd G3 (3,15 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,112 mL) trong DME (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,8 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11-3,20 (12H, m), 3,73-5,00 (5H, m), 7,11-7,52 (6H, m), 8,14-8,35 (1H, m).

Ví dụ 381

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (17 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (7,64 mg), XPhos Pd G3 (3,15 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,112 mL) trong DME (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều

chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,0 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19-1,30 (3H, m), 1,70-2,44 (5H, m), 2,54-3,22 (4H, m), 3,70-5,12 (5H, m), 7,10-7,49 (6H, m), 8,10-8,38 (1H, m).

Ví dụ 383

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-((1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(1s,3R)-3-floxylobutan-1-cacbonyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit (17 mg), axit phenylboronic (9,07 mg), XPhos Pd G3 (3,15 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,112 mL) trong DME (1 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,00 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12-3,24 (12H, m), 3,68-5,03 (5H, m), 7,06-7,59 (8H, m), 8,10-8,40 (1H, m).

Ví dụ 388

N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

A) benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat

Metansulfonic anhydrit (225 mg) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (328 mg) và TEA (0,360 mL) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (336 mg).

MS: [M+H]⁺ 459,0.

B) N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}metansulfonamit

hydrobromua

Benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]pyrolidin-1-carboxylat (1,17 g) được bổ sung dung dịch HBr/axit axetic 30% (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được hóa hơi bằng toluen, và chất cặn được tạo huyền phù trong IPE, và chất không tan được gom bằng cách lọc và được rửa bằng IPE để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,974 g).

MS, theo thực nghiệm: 325,1.

C) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}metansulfonamit hydrobromua (100 mg) và DIPEA (0,299 mL) trong THF (3 mL) được bổ sung alpha-axetoxi-isobutyryl clorua (0,071 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung nước (1 mL) và dung dịch nước lithi hydroxit 4M (1 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (96 mg).

MS: [M+H]⁺ 411,1.

D) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (23 mg), axit (3-clophenyl)boronic (17,5 mg), XPhos Pd G3 (4,74 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,168 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA) và phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (5,40 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (6H, s), 2,60 (6H, brs), 4,01-4,30 (3H, m), 4,77-5,34 (3H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,27-7,55 (6H, m).

Ví dụ 392

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

A) N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit

Dung dịch N-((2S,3R)-2-(3-clo-2-flobenzyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl)metansulfonamit hydroclorua (0,310 g) và axit 3-floxyclobutan-1-carboxylic (0,133 mL) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm HATU (0,466 g) và DIPEA (0,571 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan, và sau đó bằng silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,196 g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,0.

B) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3-flophenyl)boronic (18,3 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H_2O 0,1% TFA/ CH_3CN 0,1% TFA, và sau đó Cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,3 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,56-1,72 (1H, m), 1,95-3,14 (9H, m), 3,36-3,92 (2H, m),

4,26-4,53 (2H, m), 4,88-5,24 (2H, m), 7,26 (7H, s).

Ví dụ 393

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3-flophenyl)boronic (18,3 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó Cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,2 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,84-3,14 (10H, m), 3,32-3,94 (2H, m), 4,27-5,13 (4H, m), 7,03-7,46 (7H, m).

Ví dụ 431

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1r,3S)-3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,90 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,56-1,70 (1H, m), 1,98-3,14 (9H, m), 3,27-3,98 (2H, m), 4,25-4,52 (2H, m), 4,88-5,23 (2H, m), 6,78-6,88 (1H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,16-7,45 (3H, m).

Ví dụ 433

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-((1s,3R)-3-floxyclobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,3 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29-3,22 (10H, m), 3,30-5,24 (6H, m), 6,77-7,47 (6H, m).

Ví dụ 435

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60-3,18 (10H, m), 3,36-3,94 (2H, m), 4,28-4,53 (2H, m), 4,92-5,24 (2H, m), 7,05-7,46 (6H, m).

Ví dụ 436

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IB, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,6 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54-3,23 (10H, m), 3,27-5,08 (6H, m), 7,04-7,47 (6H, m).

Ví dụ 437

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IA, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,1 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54-3,36 (10H, m), 3,33-3,94 (2H, m), 4,27-4,53 (2H, m), 4,91-5,24 (2H, m), 7,02-7,46 (6H, m).

Ví dụ 439

N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit (2,5-diflophenyl)boronic (20,7 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat

1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK IA, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,4 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30-3,21 (10H, m), 3,25-5,07 (6H, m), 6,97-7,47 (6H, m).

Ví dụ 440

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit phenylboronic (16,0 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK OJ-H, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,8 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54-3,15 (10H, m), 3,32-3,93 (2H, m), 4,27-4,52 (2H, m), 4,91-5,23 (2H, m), 7,09-7,53 (8H, m).

Ví dụ 441

N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn

Hỗn hợp gồm N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit (29 mg), axit phenylboronic (16,0 mg), XPhos Pd G3 (5,54 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,196 mL) trong DME (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội trở lại nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC (Cột: YMC-Actus Triant C18, pha động: H₂O 0,1% TFA/CH₃CN 0,1% TFA, và sau đó cột: CHIRALPAK OJ-H, pha động: cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin = 1000/3) =

900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29-3,20 (10H, m), 3,35-5,19 (6H, m), 7,10-7,53 (8H, m).

Ví dụ 442

(2S,3R)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimethylpyrolidin-1-carboxamit

A) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (300 mg), dimethylsulfamoyl clorua (800 mg) và DMAP (201 mg) được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (225 mg).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 470,1.

B) tert-butyl (2S,3R)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (200 mg), axit (3-metylphenyl)boronic (86 mg), XPhos Pd G3 (35,9 mg), dung dịch nước kali phosphat 1M (0,636 mL) và THF (3 ml) được chiếu xạ bằng vi sóng ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở 0°C, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (NH, EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 526,2.

C) N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (145 mg) và dung dịch

hydro clorua/CPME 4M (5 mL) được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (125 mg).

MS, theo thực nghiệm: 428,1.

D) (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-cacbonyl clorua

Hỗn hợp gồm N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydroclorua (50 mg), DIPEA (27,9 mg) và THF (4,7 ml) được bổ sung bis(triclometyl) carbonat (25,6 mg) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở 0°C, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (48 mg).

MS: [M+H]⁺ 490,1.

E) (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit

Hỗn hợp gồm (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-cacbonyl clorua (48 mg) và THF (0,5 ml) được bổ sung dung dịch N-metylmethanamin/THF 2M (0,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3H, s), 2,60 (6H, s), 2,76-2,88 (7H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,66-3,78 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,14-4,27 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,09-7,34 (7H, m).

Ví dụ 443

N'-{(2S,3R)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit

Hỗn hợp gồm (2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-cacbonyl clorua (50 mg) và THF (0,5 ml) được bổ sung azetidin (17,5 mg) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 2 giờ, và được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel (EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,99-2,11 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,78 (6H, s), 2,83-2,93 (1H, m), 2,96-3,09 (1H, m), 3,58-3,91 (6H, m), 4,10-4,26 (1H, m), 4,69-4,87 (1H, m), 4,87-5,01 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,24-7,36 (5H, m).

Ví dụ 450

N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

A) N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit hydrobromua (60 mg), bis(triclometyl)carbonat (25,5 mg) và THF (1,4 mL) được bổ sung DIPEA (0,075 mL) ở 0°C . Sau khi được khuấy ở 0°C trong 30 phút, hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được pha loãng bằng THF (1,4 mL), và azetidin (0,029 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: L-Column 2 ODS, pha động: H_2O 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (49,0 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,1.

B) N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit (23 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (17,2 mg), XPhos Pd G3 (4,61 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,164 mL) trong DME (0,8 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,5 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,13 (2H, quin, $J = 8,0$ Hz), 2,95 (3H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,04-3,14 (1H, m), 3,61-3,79 (4H, m), 3,89-4,08 (3H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 4,86 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,06-5,27 (1H, m), 6,82 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,15-7,22 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,36 (1H, t, $J = 7,1$ Hz).

Ví dụ 451

N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit

Hỗn hợp gồm N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}etansulfonamit (23 mg), axit m-tolylboronic (14,8 mg), XPhos Pd G3 (4,61 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,164 mL) trong DME (0,8 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,5 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,06-2,18 (2H, m), 2,38-2,45 (3H, m), 2,87 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,92-3,01 (1H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,60-3,82 (4H, m), 3,88-4,09 (3H, m), 4,68 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,04-5,27 (1H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

Ví dụ 458

N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit

A) benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl (2S,3R,4S)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (100 mg), DMAP (64,2 mg) và dimetylsulfamoyl clorua (3 mL) được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ ở 50°C . Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (114 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,1.

B) N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydrobromua

Benzyl (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (225 mg) được bổ sung thêm dung dịch HBr/axit axetic 30% (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó dung môi được hóa hơi bằng toluen. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong IPE và được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg).
MS: $[M+H]^+$ 354,0.

C) (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flopyrolidin-1-cacbonyl clorua

Bis(triclometyl) carbonat (76 mg) được bổ sung vào dung dịch N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydrobromua (140 mg) và DIPEA (0,112 mL) trong THF (4,7 mL) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120 mg).
MS: $[M-H]^-$ 414,0.

D) N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit

Azetidin (300 μ L) được bổ sung vào dung dịch (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flopyrolidin-1-cacbonyl clorua (80 mg) trong THF (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 2 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 0,05M ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70,0 mg).
MS: $[M+H]^+$ 437,1.

E) N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit

Hỗn hợp gồm N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit (35 mg), axit (3,5-

diflophenyl)boronic (19,0 mg), XPhos Pd G3 (6,78 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,120 mL) trong THF (3 mL) được nung nóng ở 80°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,0 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,99-2,21 (2H, m), 2,71 (6H, s), 2,84-3,00 (1H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,63-3,80 (4H, m), 3,80-4,01 (3H, m), 4,58-4,81 (1H, m), 4,77-4,97 (1H, m), 5,05-5,37 (1H, m), 6,70-6,90 (1H, m), 7,02-7,21 (3H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,32-7,45 (1H, m).

Ví dụ 459

(2S,3R,4S)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimethylpyrolidin-1-carboxamit

A) (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flo-N,N-dimethylpyrolidin-1-carboxamit

Dimethylamin (366 µL) được bổ sung vào dung dịch (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flopyrolidin-1-cacbonyl clorua (40 mg) trong THF (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khô trong 2 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng axit clohydric 0,05M ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 mg).

MS: [M+H]⁺ 425,0.

B) (2S,3R,4S)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimethylpyrolidin-1-carboxamit

Hỗn hợp gồm (2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4-flo-N,N-dimethylpyrolidin-1-carboxamit (35 mg), axit m-tolylboronic (16,8 mg), XPhos Pd G3 (6,97 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,247 mL) trong THF (3 mL) được nung nóng ở 85°C trong 3 giờ trong điều kiện chiếu

xạ vi sóng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,0 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (3H, s), 2,65 (6H, s), 2,80 (6H, s), 2,82-2,90 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,58-3,76 (1H, m), 3,78-4,04 (2H, m), 4,75-4,89 (2H, m), 5,01-5,39 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,28-7,36 (3H, m).

Ví dụ 462

N'-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit

A) N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit

Dung dịch N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydrobromua (40 mg) và axit 1-hydroxyxyclobutan-1-carboxylic (12,8 mg) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm HATU (52,5 mg) và DIPEA (0,048 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40,0 mg).

MS: [M+H]⁺ 452,0.

B) N'-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit

Hỗn hợp gồm N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit (40 mg), axit m-tolylboronic (18,1 mg), XPhos Pd G3 (7,49 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,266 mL) trong THF (3 mL) được nung nóng ở 85°C trong 3 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở 0°C và

được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59-1,70 (1H, m), 1,82-1,97 (1H, m), 1,97-2,14 (2H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,57 (8H, s), 2,98-3,11 (1H, m), 3,11-3,27 (1H, m), 3,74-4,30 (3H, m), 4,72-4,84 (1H, m), 4,85-5,01 (1H, m), 5,09-5,34 (1H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,31 (3H, s), 7,36-7,47 (1H, m).

Ví dụ 463

$\text{N}'\text{-}\{(2\text{S},3\text{R},4\text{S})\text{-}1\text{-(azetidin-1-cacbonyl)-}4\text{-flo-}2\text{-}[(2\text{-flo-}3'\text{-metyl}[1,1'\text{-biphenyl]}\text{-}3\text{-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}\}\text{-N,N-dimetylsulfuric diamit}$

Hỗn hợp gồm $\text{N}'\text{-}\{(2\text{S},3\text{R},4\text{S})\text{-}1\text{-(azetidin-1-cacbonyl)-}2\text{-}[(3\text{-clo-}2\text{-flophenyl)metyl]}\text{-}4\text{-flopyrrolidin-3-yl}\}\text{-N,N-dimetylsulfuric diamit}$ (35 mg), axit *m*-tolylboronic (16,3 mg), XPhos Pd G3 (6,78 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,240 m) trong THF (3 mL) được nung nóng ở 85°C trong 3 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở 0°C và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,0 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,03-2,16 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,63-2,69 (6H, m), 2,90-2,99 (1H, m), 3,03-3,15 (1H, m), 3,59-4,01 (7H, m), 4,63-4,76 (1H, m), 4,76-4,91 (1H, m), 5,03-5,41 (1H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 7,26-7,37 (5H, m).

Ví dụ 505

$\text{N-}[(2\text{S},3\text{R})\text{-}2\text{-}\{[3'\text{-(diflometyl)-}2\text{-flo}[1,1'\text{-biphenyl]}\text{-}3\text{-yl)metyl}\}\text{-}4,4\text{-diflo-}1\text{-(}3\text{-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrrolidin-3-yl}]\text{etansulfonamit}$ với thời gian duy trì dài hơn A) $\text{tert-butyl (}2\text{S},3\text{R})\text{-}2\text{-}\{[3'\text{-(diflometyl)-}2\text{-flo}[1,1'\text{-biphenyl]}\text{-}3\text{-yl)metyl}\}\text{-}3\text{-}[(\text{etansulfonyl})\text{amino}]\text{-}4,4\text{-diflopyrrolidin-1-carboxylat}$

Hỗn hợp gồm $\text{tert-butyl (}2\text{S},3\text{R})\text{-}2\text{-(}3\text{-clo-}2\text{-flobenzyl)-}3\text{-(etylsulfonamido)-}4,4\text{-diflopyrrolidin-1-carboxylat}$ (270 mg), axit (3-(diflometyl)phenyl)boronic (203 mg), XPhos

Pd G3 (50,0 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (1,77 mL) trong THF (7 mL) được khuấy qua đêm ở 90°C trong ống bịt kín. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (231 mg).

MS: $[M-H]^-$ 547,2.

B) N-[(2S,3R)-2-{[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl}-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit hydroclorua

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-2-{[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl}-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat (231 mg) và dung dịch HCl/CPME 4M (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn màu trắng được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (195 mg).

MS: $[M+H]^+$ 449,1.

C) N-[(2S,3R)-2-{[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl}-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-cacbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn

Hỗn hợp gồm axit 3-floxyclobutancarboxylic (29,2 mg), N-[(2S,3R)-2-{[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl}-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit hydroclorua (60 mg), DIPEA (0,130 mL) và DMF (1 mL) được bổ sung thêm HATU (75 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro carbonat bão hòa và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) và sau đó bằng HPLC điều chế (Cột: CHIRALCEL OJ-H, pha động: cacbon dioxit/MeOH = 900/100 (v/v)) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,6 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25-1,48 (3H, m), 1,63-3,30 (9H, m), 3,70-5,30 (6H, m), 6,53-6,88 (1H, m), 7,14-7,71 (7H, m).

Ví dụ 542

N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-cacbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit

A) (2R)-axit oxetan-2-carboxylic

Iodobenzen diaxetat (8,04 g), (2,2,6,6-Tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl (0,532 g) và (R)-oxetan-2-ylmetanol (1,00 g) được kết hợp, và hỗn hợp này được bổ sung thêm CH₃CN (50 mL) và nước (50,0 mL) và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH 1M ở 0°C và lớp nước được rửa bằng IPE. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 2M ở 0°C. Hỗn hợp được bổ sung NaCl và hỗn hợp được chiết bằng THF/EtOAc). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng magie sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được bổ sung thêm toluen và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,510 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,69-2,90 (1H, m), 3,00-3,22 (1H, m), 4,68-4,88 (2H, m), 5,07-5,33 (1H, m).

B) tert-butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm tert-butyl (2S,3R)-3-amino-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (500 mg) và DMAP (335 mg) trong dimetylsulfamoyl clorua (4 mL) được khuấy ở 65°C trong 5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (541 mg).

MS, theo thực nghiệm: 416,0.

C) N'-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hydroclorua

tert-Butyl (2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflopyrrolidin-1-carboxylat (541 mg) được khuấy trong dung dịch HCl/CPME 4M (10 mL) ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, được nghiền thành bột bằng IPE và được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (439 mg).

MS: [M+H]⁺ 372,0.

D) N'-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-

cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit

Dung dịch N'-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit hydroclorua (100 mg) và (2R)-axit oxetan-2-carboxylic (0,034 mL) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm HATU (140 mg) và DIPEA (0,171 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (NH silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (109 mg).

MS: $[M+H]^+$ 456,0.

E) N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-cacbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit

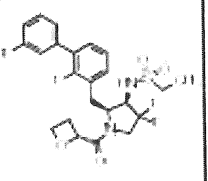
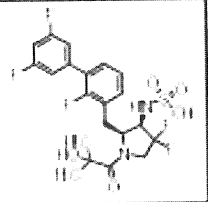
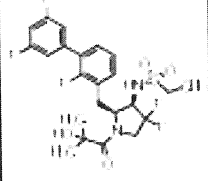
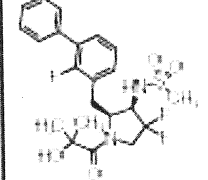
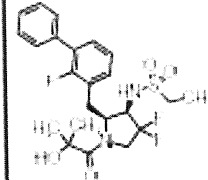
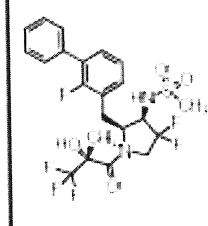
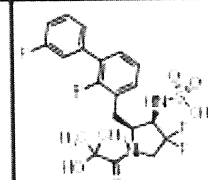
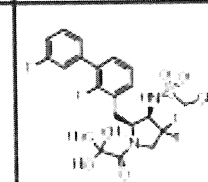
Hỗn hợp gồm N'-{(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-cacbonyl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylsulfuric diamit (22 mg), axit (3,5-diflophenyl)boronic (15,2 mg), XPhos Pd G3 (4,08 mg) và dung dịch nước kali phosphat 1M (0,145 mL) trong DME (0,8 mL) được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silica gel, được rửa giải bằng EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (16,4 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,71-3,06 (9H, m), 3,06-3,25 (1H, m), 3,69-3,90 (1H, m), 4,05-5,17 (7H, m), 6,77-6,87 (1H, m), 7,06 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,21 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,27-7,48 (2H, m).

Các hợp chất theo các ví dụ được thể hiện trong các bảng sau đây. MS trong các bảng này nghĩa là giá trị đo thực tế. Các hợp chất theo các ví dụ 6, 9-12, 14-20, 22-24, 27-34, 36-43, 47-49, 53-55, 57-65, 69-72, 74, 75, 80, 82-86, 89, 90, 93, 95, 96, 99-105, 107-115, 117-120, 123, 125-128, 130, 132, 134-143, 148-170, 172-201, 203, 204, 206-209, 213-219, 221-224, 227-235, 237, 238, 240-244, 246, 247, 252-256, 258-266, 268-271, 273-301, 303, 306, 308-345, 347-373, 377, 379, 382, 384-387, 389-391, 394-430, 432, 434, 438, 444-449, 452-457, 460, 461, 464-504, 506-541 và 543-616 trong các bảng sau đây được sản xuất bằng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ nêu trên, hoặc các

phương pháp tương tự.

Bảng 1-1

Ví dụ	DANH PHÁP IUPAC	Cấu tạo	Chất phụ gia	MS
1	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,4
2	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			507,1
3	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			521,1
4	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			471,2
5	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,2
6	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropanoyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			523,3
7	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			487,2
8	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,1

Bảng 1-2

9	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			501,1
10	(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			474,1
11	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			486,1
12	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floazetidin-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			504,1
13	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			501,1
14	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,1
15	rac-N-[(2S,3R,4R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			471,2
16	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylbutanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			503,2

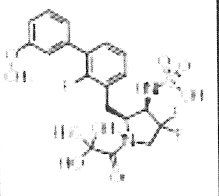
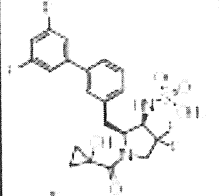
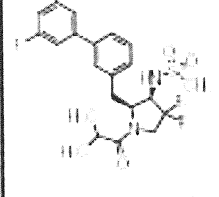
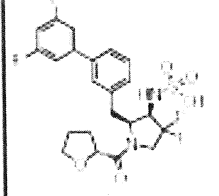
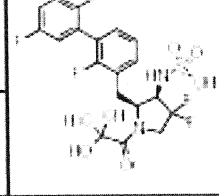
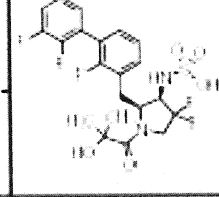
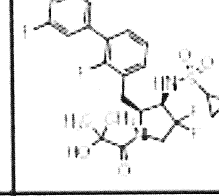
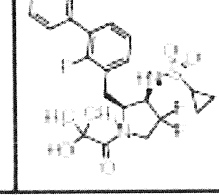
Bảng 1-3

17	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylbutanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			503,2
18	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			481,2
19	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,2
20	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,2
21	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			479,2
22	N-[(2S,3R)-1-(1-xyanoxyclobutan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			490,2
23	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,2
24	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-hydroxyazetidin-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			498,2

Bảng 1-4

25	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			485,2
26	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			483,2
27	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			521,2
28	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			497,2
29	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			465,2
30	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			461,2
31	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			503,2
32	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			475,2

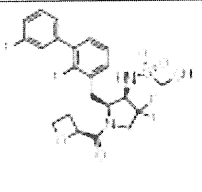
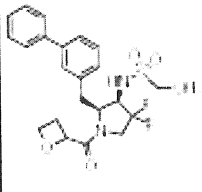
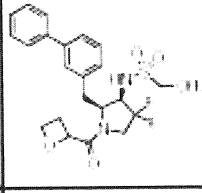
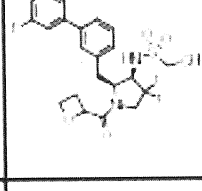
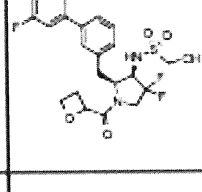
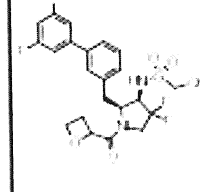
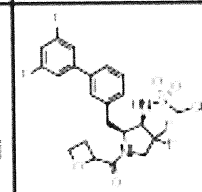
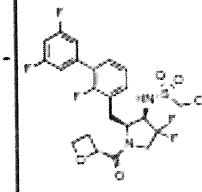
Bảng 1-5

33	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			501,2
34	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-metylxcyclopropan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			483,2
35	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			473,2
36	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			501,2
37	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			507,1
38	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			507,2
39	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			515,2
40	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			497,2

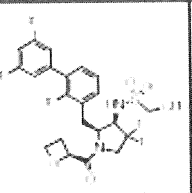
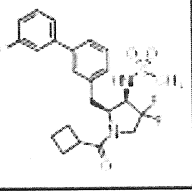
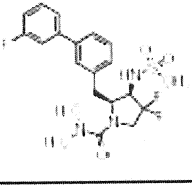
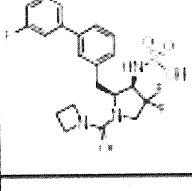
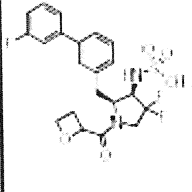
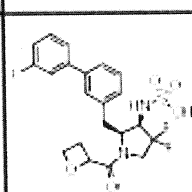
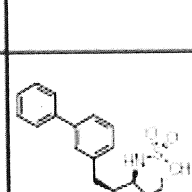
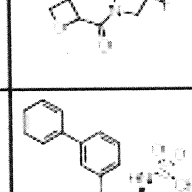
Bảng 1-6

41	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(diflometoxy)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			537,1
42	N-[(2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(3'-clo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			495,1
43	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			499,1
44	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
45	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			483,2
46	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			483,1
47	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			487,2
48	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			487,1

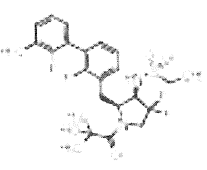
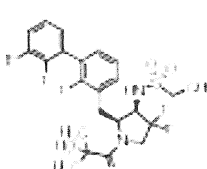
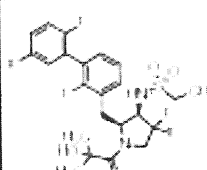
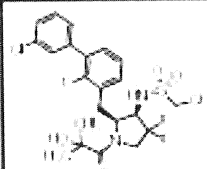
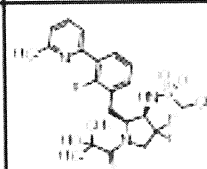
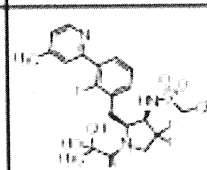
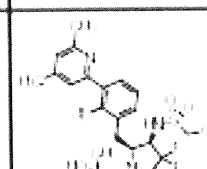
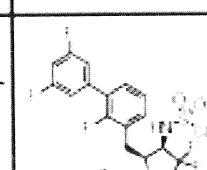
Bảng 1-7

49	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,1
50	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			465,2
51	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			465,2
52	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			483,2
53	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			483,2
54	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			501,2
55	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,1
56	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1

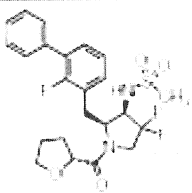
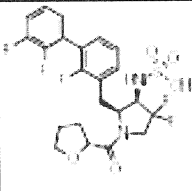
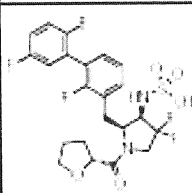
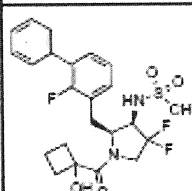
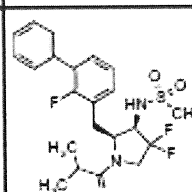
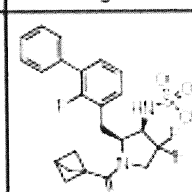
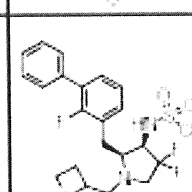
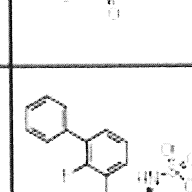
Bảng 1-8

57	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			519,1
58	N-((2S,3R)-1-(xyclobutancarbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			467,2
59	(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			456,2
60	N-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			468,2
61	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			469,2
62	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			469,2
63	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			451,2
64	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			451,2

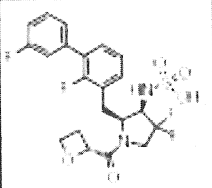
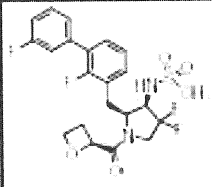
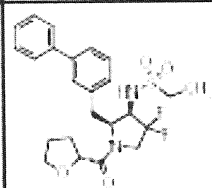
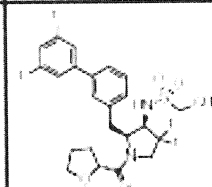
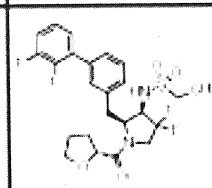
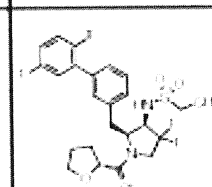
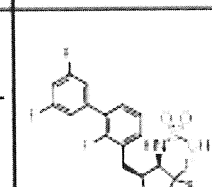
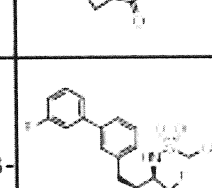
Bảng 1-9

65	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,2
66	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			521,1
67	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			521,1
68	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1
69	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			500,2
70	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			500,2
71	N-[(2S,3R)-2-[(3-(4,6-dimetylpyridin-2-yl)-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			514,2
72	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1

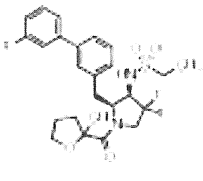
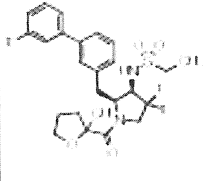
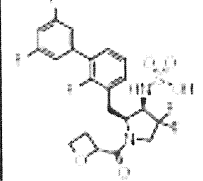
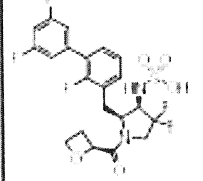
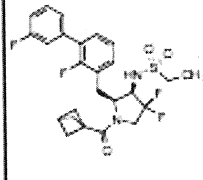
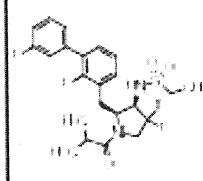
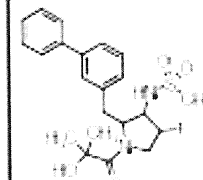
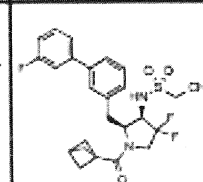
Bảng 1-10

73	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			483,2
74	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			519,1
75	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			519,1
76	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			483,2
77	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			455,2
78	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			479,2
79	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			469,2
80	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			469,2

Bảng 1-11

81	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			487,2
82	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			487,2
83	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			479,2
84	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
85	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
86	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
87	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			515,3
88	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,2

Bảng 1-12

89	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metyloxolan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			511,2
90	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metyloxolan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			511,2
91	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2R)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
92	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
93	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,2
94	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,2
95	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			435,2
96	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			493,2

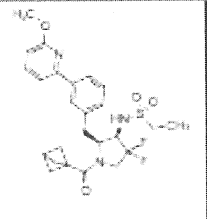
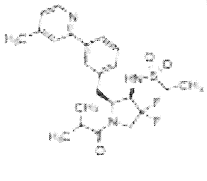
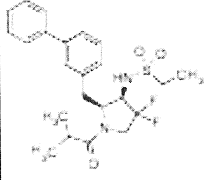
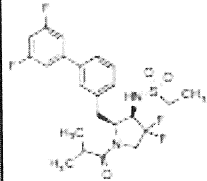
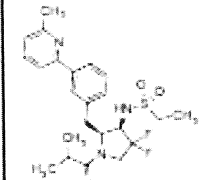
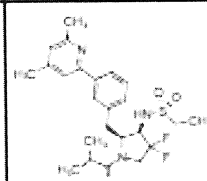
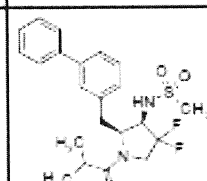
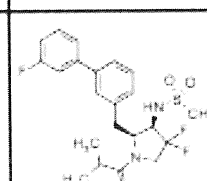
Bảng 1-13

97	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			469,2
98	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			473,2
99	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			494,2
100	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			494,2
101	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3-(4,6-dimetylpyridin-2-yl)-2-flophenyl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			508,2
102	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-2-flophenyl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			508,2
103	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metoxypyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			510,2
104	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimetylpropanoyl)-4,4-diflo-2-[[3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			480,2

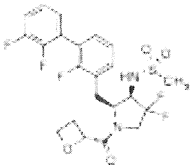
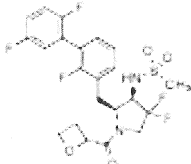
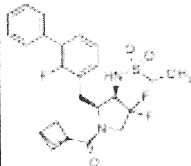
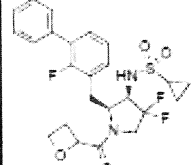
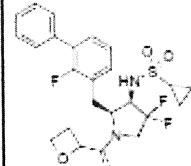
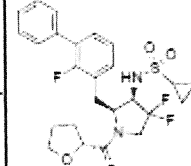
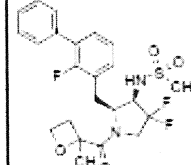
Bảng 1-14

105	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,1
106	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			469,2
107	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			475,2
108	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			490,2
109	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3-(4,6-dimetylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			504,2
110	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			490,2
111	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3-(2,6-dimetylpyrimidin-4-yl)-2-flophenyl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			509,1
112	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)phenyl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			505,2

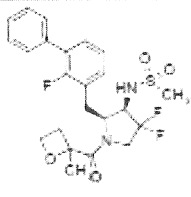
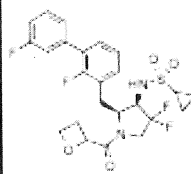
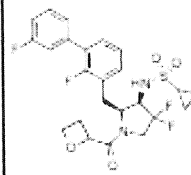
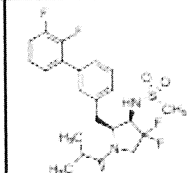
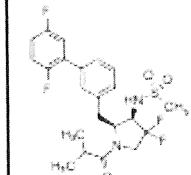
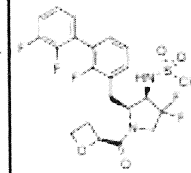
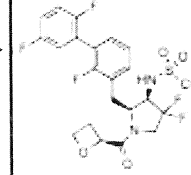
Bảng 1-15

113	N-[(2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[3-(6-metoxypyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			506,2
114	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[[3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			466,2
115	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			451,2
116	N-[(2S,3R)-2-[[3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,2
117	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[[3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			466,2
118	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-dimetylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			480,2
119	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			437,2
120	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			453,2

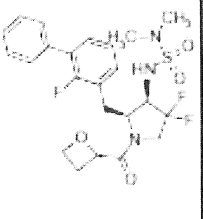
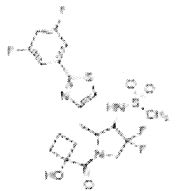
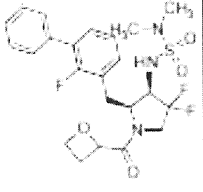
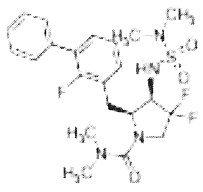
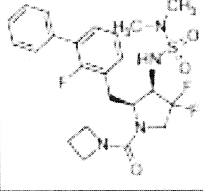
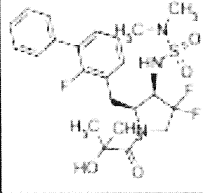
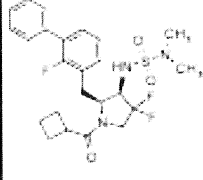
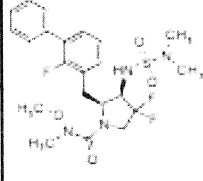
Bảng 1-16

121	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
122	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
123	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			493,3
124	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropan-sulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			495,2
125	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropan-sulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			495,2
126	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropan-sulfonamit			509,2
127	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : CHIRALPAK IC (4,6 mmI.D. x250 mmL, 5 μm), pha động : hexan/EtOH/dietylamin = 550/450/1 (v/v/v))			483,2

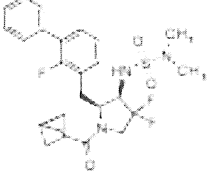
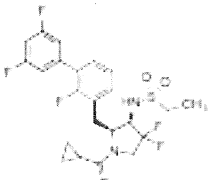
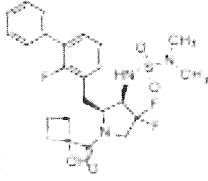
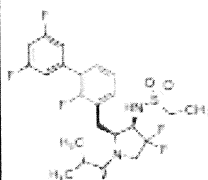
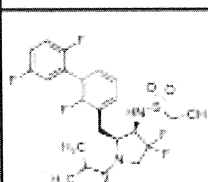
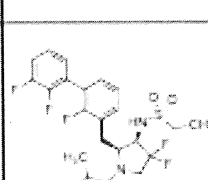
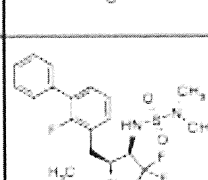
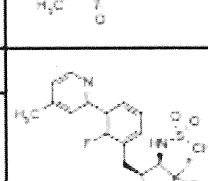
Bảng 1-17

128	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn nhờ HPLC (cột : CHIRALPAK IC (4,6 mmI.D. ×250 mmL, 5 μm), pha động : hexan/EtOH/dietylamin = 550/450/1 (v/v/v))			483,2
129	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			513,2
130	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			513,1
131	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			473,2
132	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			473,2
133	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit			505,1
134	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit			505,1

Bảng 1-18

135	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit với thời gian duy trì ngắn hơn		498,1
136	rac-N-[(2S,3R)-2-[(2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit		508,1
137	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit với thời gian duy trì dài hơn		498,1
138	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		485,2
139	N'-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit		497,2
140	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit		500,3
141	N'-[(2S,3R)-1-(xyclobutancarbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit		496,2
142	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N-metoxý-N-metylpyrolidin-1-carboxamit		501,2

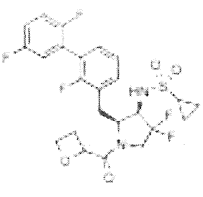
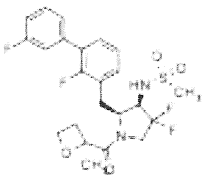
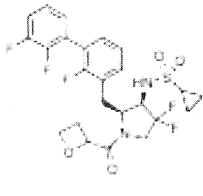
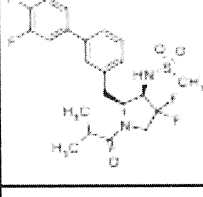
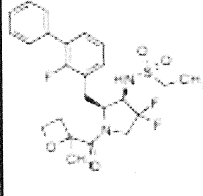
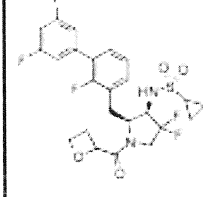
Bảng 1-19

143	N'-{(2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit		508,2
144	N'-{(2S,3R)-1-(cyclopropanecarbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit		500,8
145	N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit		512,2
146	N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit		505,2
147	N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit		505,2
148	N'-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit		505,2
149	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit		484,2
150	N'-[(2S,3R)-1-(2,2-dimetylpropanoyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit		484,2

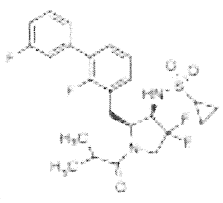
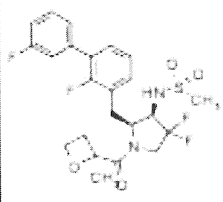
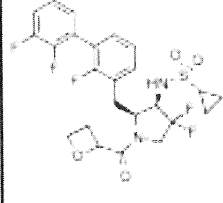
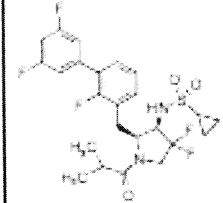
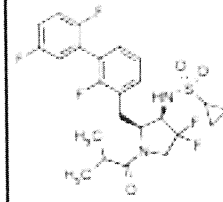
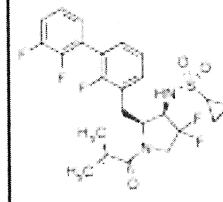
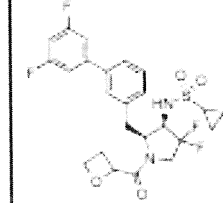
Bảng 1-20

151	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-2-([3-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			499,3
152	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ SFC (cột : CHIRALPAK IC (4,6 mmI.D. ×150 mmL, 5 μm), pha động : cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin) = 1000/1) =750/250 (v/v))			497,2
153	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			531,1
154	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-2-([3-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-2-flophenyl)methyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]metansulfonamit		CF ₃ COOH	498,2
155	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl)methyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit		CF ₃ COOH	484,2
156	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			531,1

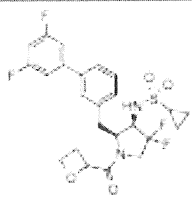
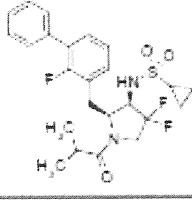
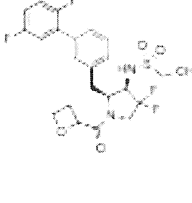
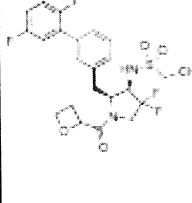
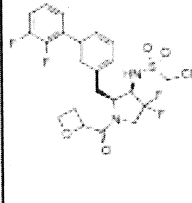
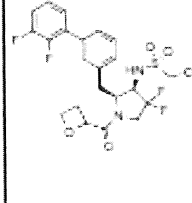
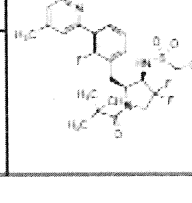
Bảng 1-21

157	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			531,1
158	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,2
159	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			531,2
160	N-[(2S,3R)-2-[(3',4'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			471,2
161	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn nhờ SFC (cột : CHIRALPAK IC (4,6 mmI.D. ×150 mmL, 5 μm) 、 pha động : cacbon dioxit/(MeOH/dietylamin) = 1000/1) = 750/250 (v/v))			497,2
162	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			531,2

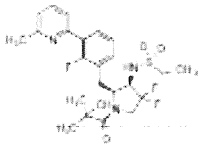
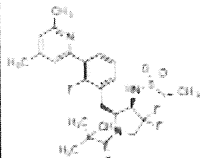
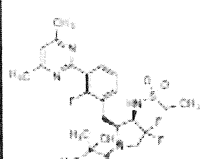
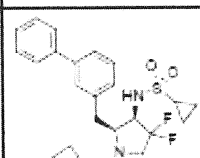
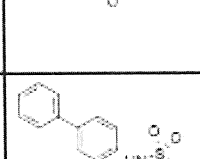
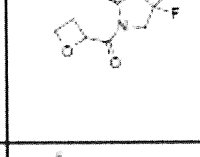
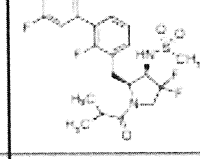
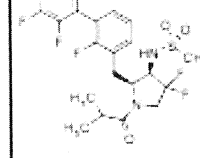
Bảng 1-22

163	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit		499,2
164	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn		501,1
165	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn		531,1
166	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit		517,2
167	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit		517,1
168	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-methylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit		517,2
169	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn		513,1

Bảng 1-23

170	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			513,2
171	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			481,2
172	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			501,1
173	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,1
174	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			501,2
175	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,2
176	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimetylpropanoyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(4-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			498,2

Bảng 1-24

177	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-4,4-diflo-2- {[2-flo-3-(6-metylpyridin-2- yl)phenyl]metyl}pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			498,2
178	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-2-([3-(4,6- dimetylpyridin-2-yl)-2-flophenyl]metyl)-4,4- diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			512,2
179	N-[(2S,3R)-1-(2,2-dimethylpropanoyl)-2-([3-(4,6- dimetylpyrimidin-2-yl)-2-flophenyl]metyl)-4,4- diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			513,3
180	N-[(2S,3R)-2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4- diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3- yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			477,2
181	N-[(2S,3R)-2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4- diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3- yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			477,2
182	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2- {[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit			489,2
183	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2- {[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit			491,1
184	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)-2- {[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl}metansulfonamit			491,2

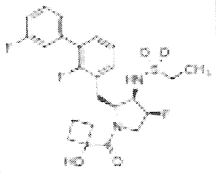
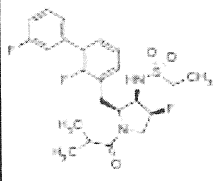
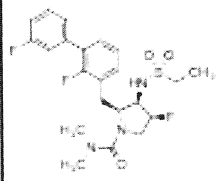
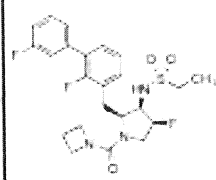
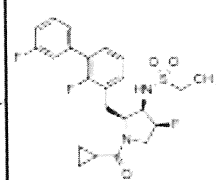
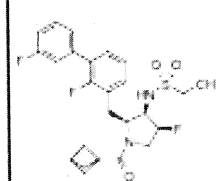
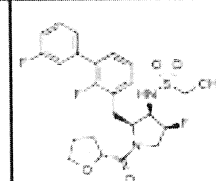
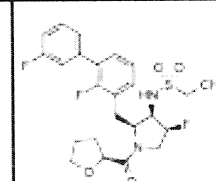
Bảng 1-26

193	N-((2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2S)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			483,2
194	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metyloxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			515,1
195	rac-N-((2S,3R,4R)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-4-metyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			503,2
196	N-((2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			489,2
197	N-((2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			515,2
198	N-((2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			515,2
199	N-((2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl)etansulfonamit			511,2

Bảng 1-27

200	N-((2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			529,0
201	N-((2S,3R)-1-(xyclopropancarboxyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			503,1
202	N-((2S,3R)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl)etansulfonamit			485,1
203	N-((2S,3R)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			529,1
204	N-((2S,3R)-1-(xyclopropancarboxyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			503,2
205	N-((2S,3R)-1-(xyclopropancarboxyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			467,2
206	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			514,2
207	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,2

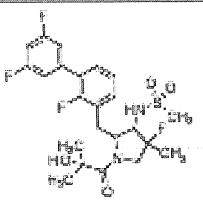
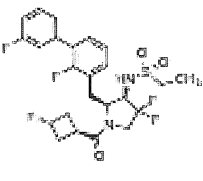
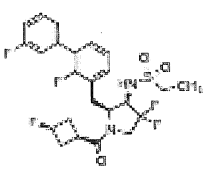
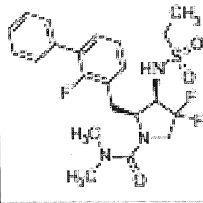
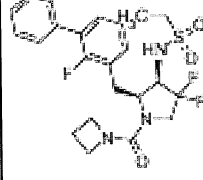
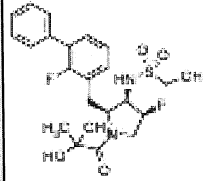
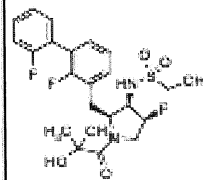
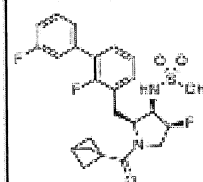
Bảng 1-28

208	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,1
209	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			469,2
210	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			470,2
211	N-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			482,2
212	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropan-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			467,2
213	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			493,2
214	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,3
215	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-[(2S)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,3

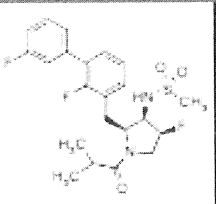
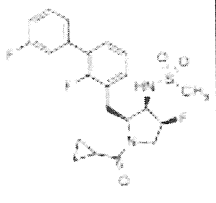
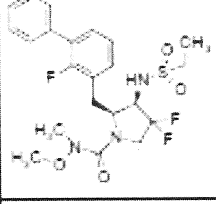
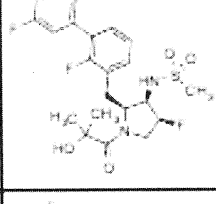
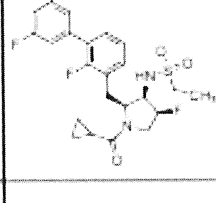
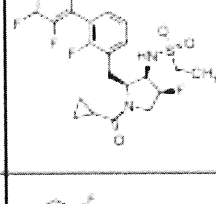
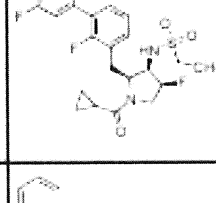
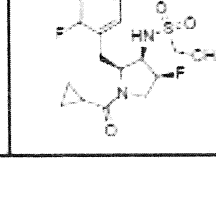
Bảng 1-29

216	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			483,2
217	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			483,2
218	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3,3-difloxylobutan-1-carbonyl)-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,3
219	N-[(2S,3R)-1-(3,3-difloazetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			536,4
220	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,4
221	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,4
222	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			503,4
223	N-[(2S,3R)-1-(xyclobutancarbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			481,4

Bảng 1-30

224	rac-N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-4-methyl-2-[(2,3',5'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			503,4
225	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-difluor-1-[(1r,3S)-3-floxyclobutan-1-carbonyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
226	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4,4-difluor-1-[(1s,3R)-3-floxyclobutan-1-carbonyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
227	(2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-difluor-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-N,N-dimethylpyrrolidin-1-carboxamit			470,4
228	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-difluor-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			482,4
229	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			467,4
230	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,5
231	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,3'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-flopyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			479,4

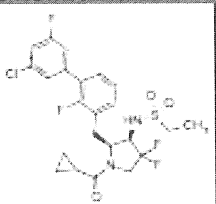
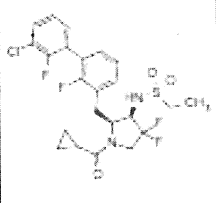
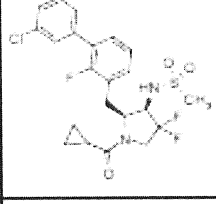
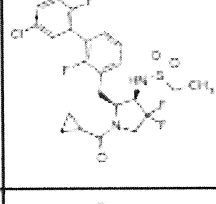
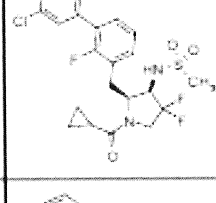
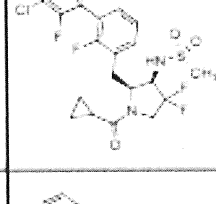
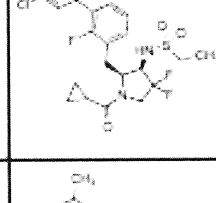
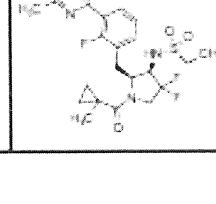
Bảng 1-31

232	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			455,4
233	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			453,4
234	(2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N-metoxý-N-metylpyrolidin-1-carboxamit			486,4
235	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			471,4
236	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,4
237	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,4
238	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,4
239	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			449,4

Bảng 1-32

240	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			489,3
241	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			489,4
242	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			489,4
243	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-2-[(2-fluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			453,4
244	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-fluor-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			471,4
245	N-[(2S,3R)-2-[(3'-chloro-2,5'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			503,1
246	N-[(2S,3R)-4,4-difluor-2-[[2-fluor-3-(6-methylpyridin-2-yl)phenyl]methyl]-1-(1-methylxyclopropan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			496,2
247	N-[(2S,3R)-4,4-difluor-2-[[2-fluor-3-(4-methylpyridin-2-yl)phenyl]methyl]-1-(1-methylxyclopropan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			496,1

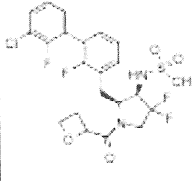
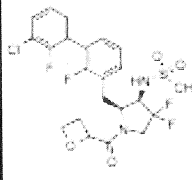
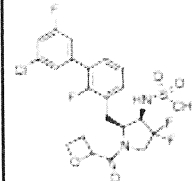
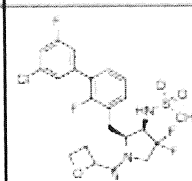
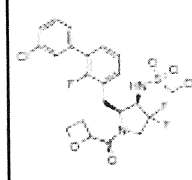
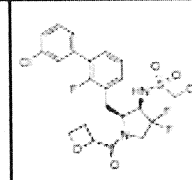
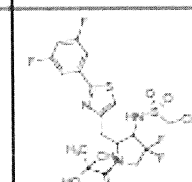
Bảng 1-33

248	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1
249	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1
250	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,1
251	N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,1
252	N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			505,1
253	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			505,1
254	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,1
255	N-[(2S,3R)-2-[(3-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-metylxcyclopropan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,2

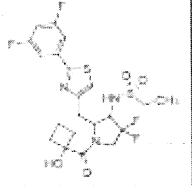
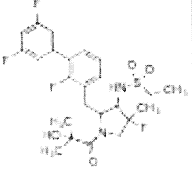
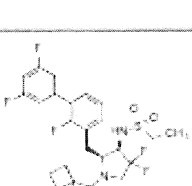
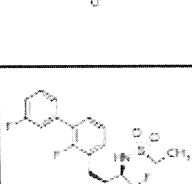
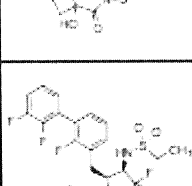
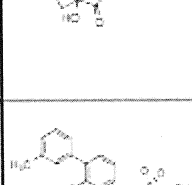
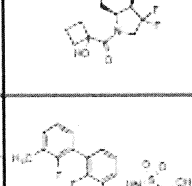
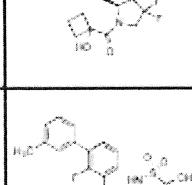
Bảng 1-34

256	etyl (2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflopyrolidin-1-carboxylat			487,2
257	N-[(2S,3R)-1-butanoyl-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,4
258	N-[(2S,3R)-1-(2-xvano-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			510,2
259	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			503,4
260	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			503,4
261	N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			521,3
262	N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			521,3

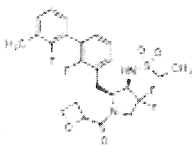
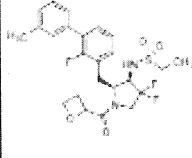
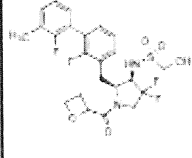
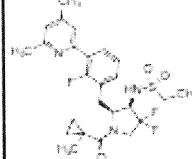
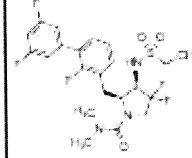
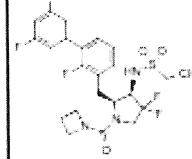
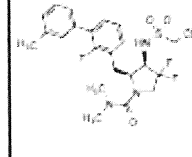
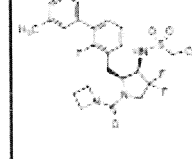
Bảng 1-35

263	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			521,3
264	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			521,3
265	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			521,3
266	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			521,3
267	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			517,4
268	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			517,4
269	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			510,2

Bảng 1-36

270	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			522,1
271	rac-N-[(2S,3R,4R)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-4-metyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,2
272	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			531,2
273	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
274	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
275	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,2
276	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			529,2
277	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			497,2

Bảng 1-37

278	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			515,2
279	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			497,2
280	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			515,2
281	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-dimetylpyridin-2-yl)-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-metylxcyclopropan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			510,2
282	(2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-1-carboxamit			506,2
283	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			518,2
284	(2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit			484,2
285	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			496,2

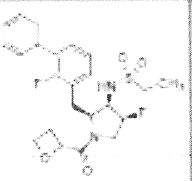
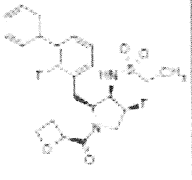
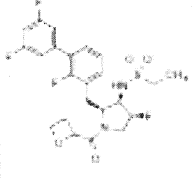
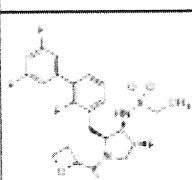
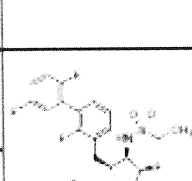
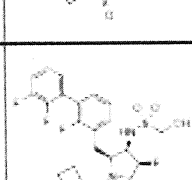
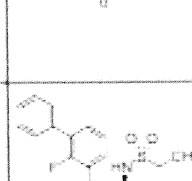
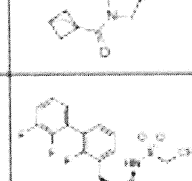
Bảng 1-38

286	(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			488,2
287	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			500,2
288	(2S,3R)-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetyl-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			506,2
289	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			518,1
290	(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			502,2
291	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			514,1
292	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,2
293	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			451,3

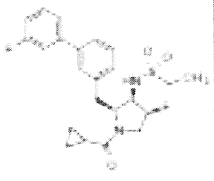
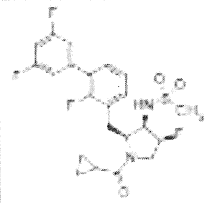
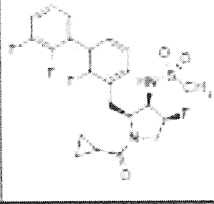
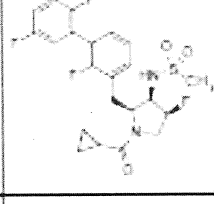
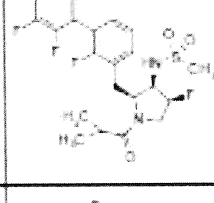
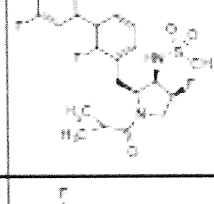
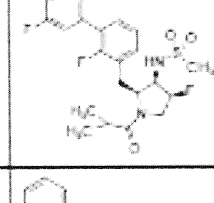
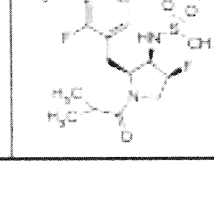
Bảng 1-39

294	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetyl-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-1-carboxamit			488,2
295	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit			452,2
296	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,2
297	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			487,2
298	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			485,2
299	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			467,2
300	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			501,2
301	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,1

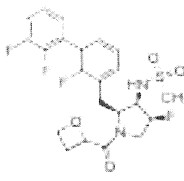
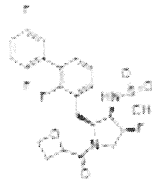
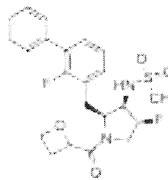
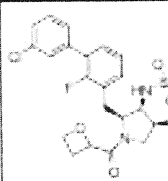
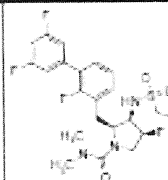
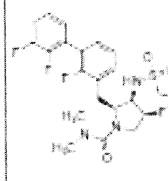
Bảng 1-40

302	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-2-[(2-flu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid			465,2
303	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-2-[(2-flu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid			465,2
304	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			501,2
305	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			501,1
306	N-[(2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flu-2-[(2,2',5'-triflu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid			511,2
307	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			501,1
308	N-[(2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flu-2-[(2-flu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid			475,3
309	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflu[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			501,1

Bảng 1-41

310	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flo-2- [(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3- yl)etansulfonamit			449,0
311	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flo-2- [(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			468,9
312	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flo-2- [(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			471,0
313	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flo-2- [(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			471,0
314	N-((2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2- [(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			473,0
315	N-((2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2- [(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			473,0
316	N-((2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)-2- [(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			473,0
317	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3- yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3- yl]metansulfonamit			437,1

Bảng 1-43

325	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			486,9
326	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			486,9
327	N-[(2S,3R,4S)-4-flu-2-[(2-flu[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm) , pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%)			451,0
328	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flu[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flu-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			484,9
329	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flu-N,N-dimetyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			488,0
330	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flu-N,N-dimetyl-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			488,0

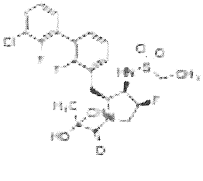
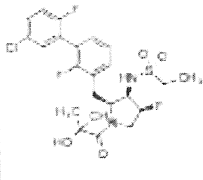
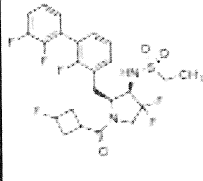
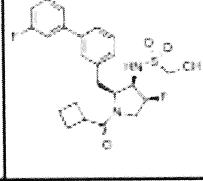
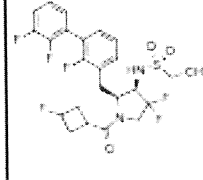
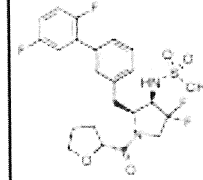
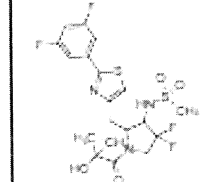
Bảng 1-44

331	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			470,0
332	(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			485,9
333	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			466,0
334	(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			438,1
335	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			456,0
336	(2S,3R,4S)-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			474,0
337	(2S,3R,4S)-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetyl-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			474,0
338	(2S,3R,4S)-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetyl-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			474,0

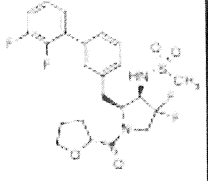
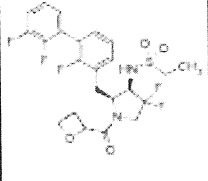
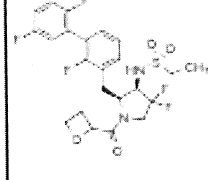
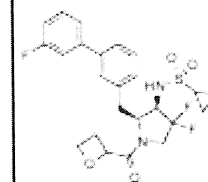
Bảng 1-45

339	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		456,0
340	(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		452,0
341	(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-3-[(metansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		471,9
342	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]metansulfonamit		452,9
343	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit		435,1
344	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		485,0
345	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit		516,8
346	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit		501,0

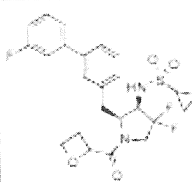
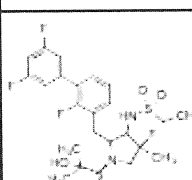
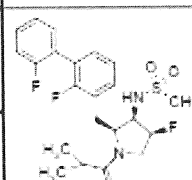
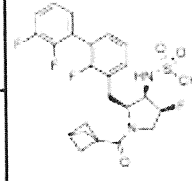
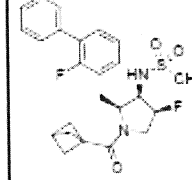
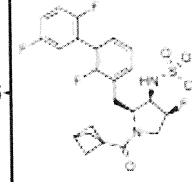
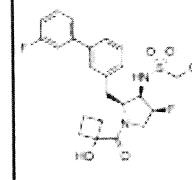
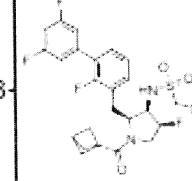
Bảng 1-46

347	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			518,9
348	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			518,9
349	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			532,9
350	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclobutancarbonyl)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			463,0
351	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			532,9
352	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,2
353	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			496,1

Bảng 1-47

354	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			501,2
355	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm), pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%))			519,1
356	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm), pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%))			519,2
357	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			495,2

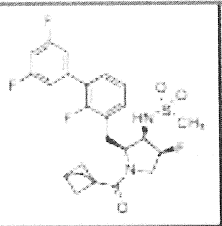
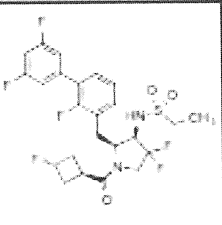
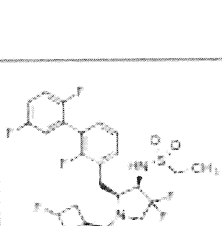
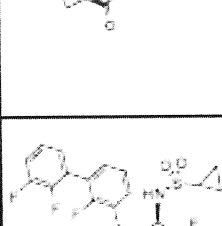
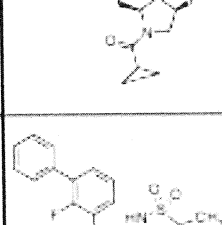
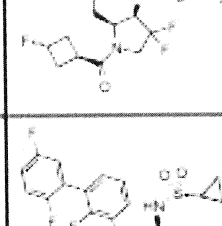
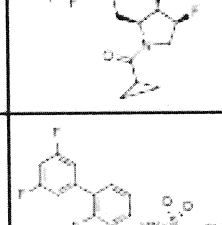
Bảng 1-48

358	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			495,2
359	rac-N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-4-metyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,3
360	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			455,2
361	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			497,2
362	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			461,2
363	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			497,2
364	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			479,2
365	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,2

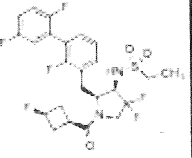
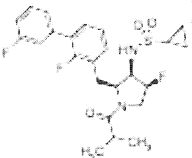
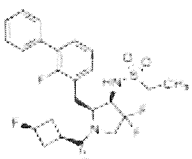
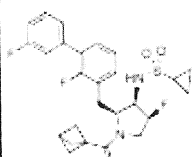
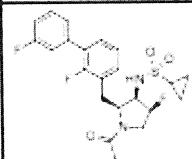
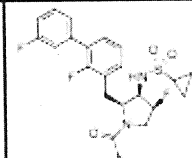
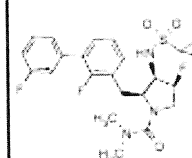
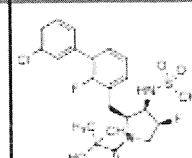
Bảng 1-49

366	N-((2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			511,1
367	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			483,2
368	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			499,2
369	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			497,2
370	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			515,2
371	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			515,1
372	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			479,2
373	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			497,2

Bảng 1-50

374	N-((2S,3R,4S)-1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4-fluoro-2-[(2,3',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit			497,2
375	N-((2S,3R)-4,4-difluoro-1-((1R,3S)-3-floxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit			533,2
376	N-((2S,3R)-4,4-difluoro-1-((1R,3S)-3-floxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit			533,2
377	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-fluoro-2-[(2,2',3'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit			497,2
378	N-[(2S,3R)-4,4-difluoro-2-[(2-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-((1R,3S)-3-floxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,2
379	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-fluoro-2-[(2,2',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit			497,2
380	N-((2S,3R)-4,4-difluoro-1-((1S,3R)-3-floxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit			533,2

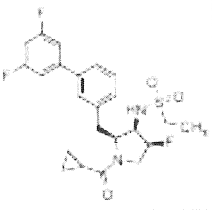
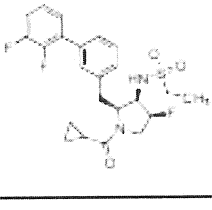
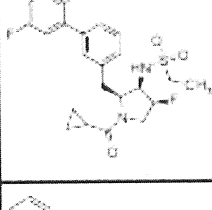
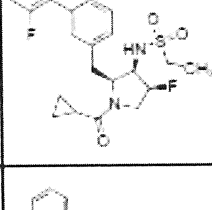
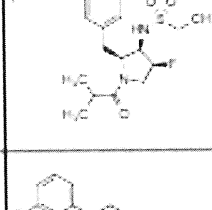
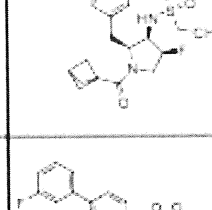
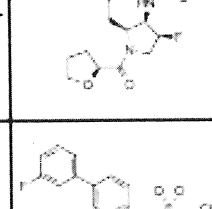
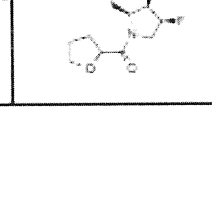
Bảng 1-51

381	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(1S,3R)-3-floxylobutan-1-carbonyl]-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
382	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			481,2
383	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(1S,3R)-3-floxylobutan-1-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			499,2
384	N-[(2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			505,2
385	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			495,1
386	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			495,2
387	(2S,3R,4S)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			482,2
388	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			487,1

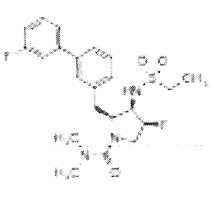
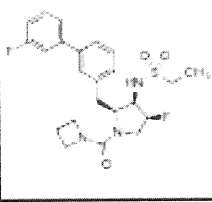
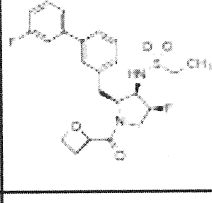
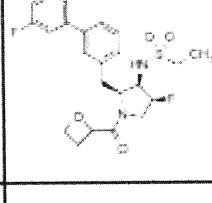
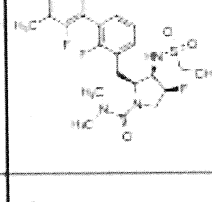
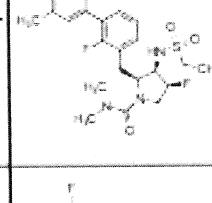
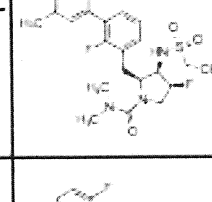
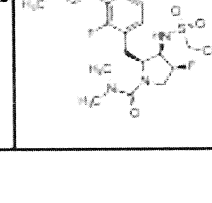
Bảng 1-52

389	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
390	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
391	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			505,1
392	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxycclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			501,2
393	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxycclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			501,2
394	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			529,1
395	N-[(2S,3R,4S)-2-[[[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanccarbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			431,1

Bảng 1-53

396	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(3',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl)etansulfonamit			467,0
397	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2',3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl)etansulfonamit			467,0
398	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-2-[(2',5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl)etansulfonamit			467,0
399	N-((2S,3R,4S)-1-(xyclopropancarboxyl)-4-flo-2-[(2'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			449,1
400	N-((2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			451,1
401	N-((2S,3R,4S)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carboxyl)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			475,0
402	N-((2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2S)-oxolan-2-carboxyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			479,0
403	N-((2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carboxyl]pyrolidin-3-yl)etansulfonamit			479,0

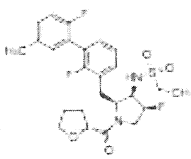
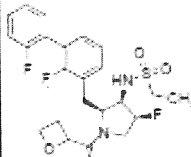
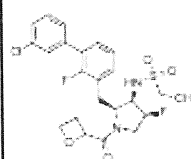
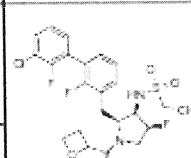
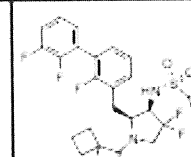
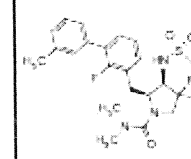
Bảng 1-54

404	(2S,3R,4S)-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			452,0
405	N-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			464,0
406	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			465,0
407	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(3'-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			465,0
408	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			484,0
409	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			484,0
410	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			484,0
411	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			484,0

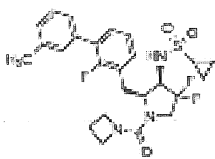
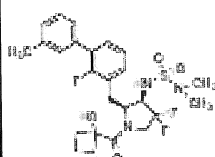
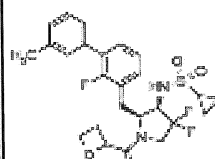
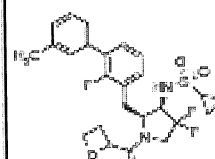
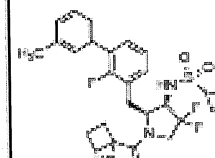
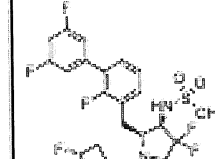
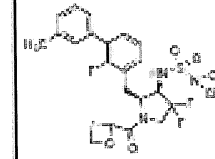
Bảng 1-55

412	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4-flo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			470,0
413	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			479,0
414	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,0
415	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,0
416	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,0
417	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			493,0
418	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,0
419	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,0

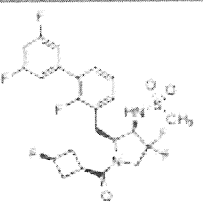
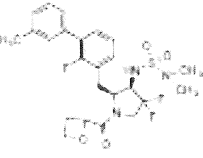
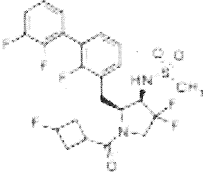
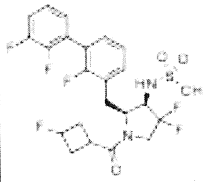
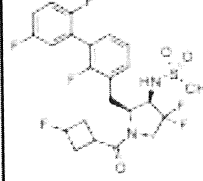
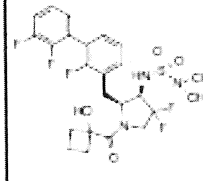
Bảng 1-56

420	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			511,0
421	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			483,0
422	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			498,9
423	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm)、pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%))			516,9
424	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			544,9
425	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			496,0

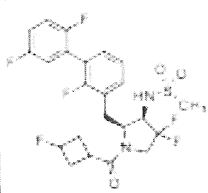
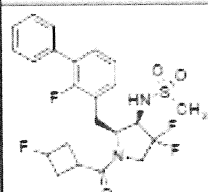
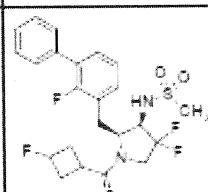
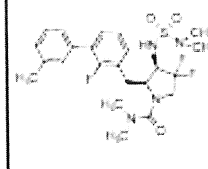
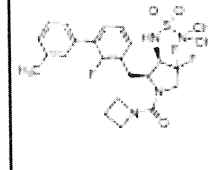
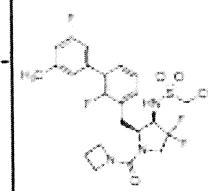
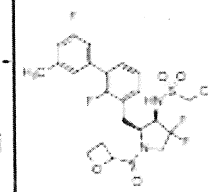
Bảng 1-57

426	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			508,0
427	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			526,0
428	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			509,0
429	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			509,0
430	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			523,0
431	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(1r,3S)-3-floxyclobutan-1-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]metansulfonamit			518,8
432	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit với thời gian duy trì ngắn hơn			512,0

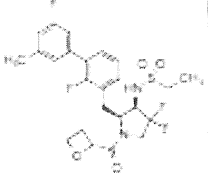
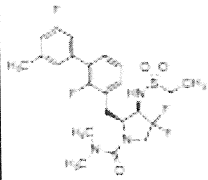
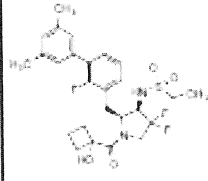
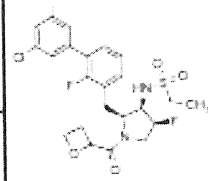
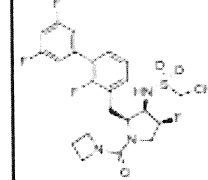
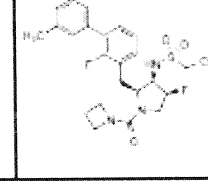
Bảng 1-58

433	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-((1S,3R)-3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			518,9
434	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit với thời gian duy trì dài hơn			512,0
435	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			518,8
436	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			518,9
437	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			518,8
438	N'-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			547,9

Bảng 1-59

439	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			518,9
440	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			482,9
441	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			482,9
442	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			499,0
443	N'-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			511,0
444	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			514,0
445	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			515,0

Bảng 1-60

446	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			515,0
447	(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(etansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit			501,9
448	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3',5'-dimetyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			525,0
449	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm)、pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%))			517,0
450	N-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			500,2
451	N-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			478,3

Bảng 1-61

452	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			479,2
453	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			515,2
454	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
455	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',3'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
456	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]-2-[(2,2',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
457	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxolan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			547,2
458	N'-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			515,2
459	(2S,3R,4S)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			481,3

Bảng 1-62

460	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			497,2
461	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			497,2
462	N'-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			508,2
463	N'-[(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			493,3
464	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			497,2
465	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			499,2
466	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,1

Bảng 1-63

467	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',4'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			517,2
468	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',4'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			519,2
469	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',4',5'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			535,1
470	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3',4'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			537,1
471	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3',4'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			537,1
472	N-((2S,3R)-2-[(2,4'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			515,2
473	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',4',5'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			535,1

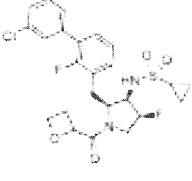
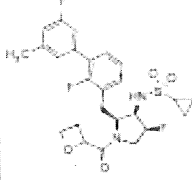
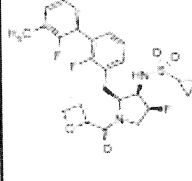
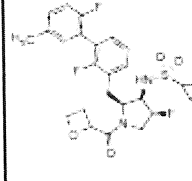
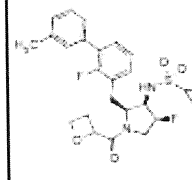
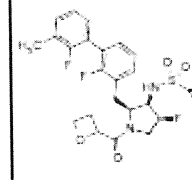
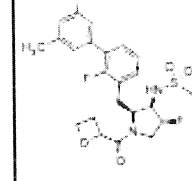
Bảng 1-64

474	N-{{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',4'-triflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			533,2
475	N-{{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',4',5'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			535,2
476	N-{{(2S,3R)-2-[(2,4'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			515,2
477	N-{{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',4',5'-tetraflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			537,2
478	N-{{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',4'-triflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			533,2
479	N-{{(2S,3R,4S)-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			513,2

Bảng 1-65

480	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			513,2
481	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-trifluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			513,2
482	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-2-[(2-fluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			477,2
483	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-difluor[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-fluor-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)methyl]-4-fluor-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μm) , pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%)			495,2
484	N-[(2S,3R,4S)-4-fluor-2-[(2-fluor-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì ngắn hơn			491,2

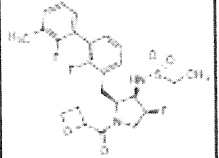
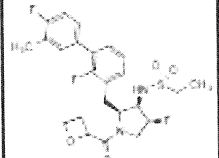
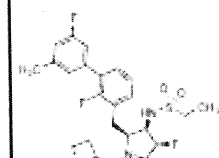
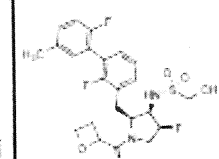
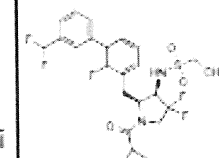
Bảng 1-66

485	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			511,1
486	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			509,2
487	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			509,2
488	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			509,2
489	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			491,2
490	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			509,2
491	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			509,2

Bảng 1-67

492	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-difluoro-5'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-fluoro-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			509,1
493	N-[(2S,3R,4S)-4-fluoro-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,3',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			513,1
494	N-[(2S,3R,4S)-4-fluoro-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',3'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			513,1
495	N-[(2S,3R,4S)-4-fluoro-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[(2,2',5'-trifluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			513,2
496	N-[(2S,3R,4S)-4-fluoro-2-[(2-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			477,2
497	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-chloro-2-fluoro[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-4-fluoro-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			511,1
498	N-[(2S,3R,4S)-4-fluoro-2-[(2-fluoro-3'-methyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl]-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamid với thời gian duy trì dài hơn			479,2

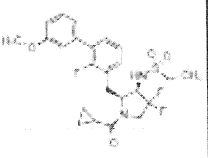
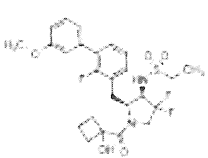
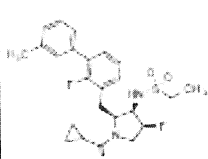
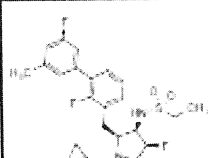
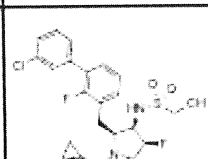
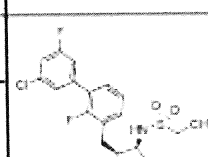
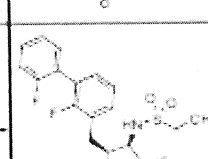
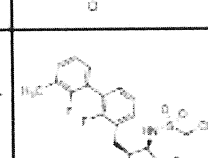
Bảng 1-68

499	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			497,2
500	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mm I.D. × 50 mm L, 3 μm) , pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%)			497,2
501	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			497,2
502	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			497,2
503	N-[(2S,3R)-2-{[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			533,1

Bảng 1-69

504	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			533,2
505	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			547,2
506	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(3-floxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			547,2
507	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			519,2
508	N-[(2S,3R)-1-(xyclopropanecarbonyl)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,1
509	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			543,2
510	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			523,2
511	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			499,1

Bảng 1-70

512	N-[(2S,3R)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			497,2
513	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[(2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxycyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			527,2
514	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			463,2
515	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			481,2
516	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			483,2
517	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,5'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropanecarbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,1
518	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-2-[(2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			467,1
519	N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclopropanecarbonyl)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			481,1

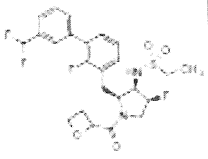
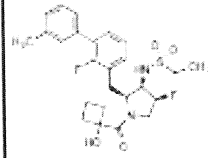
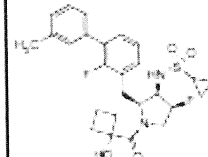
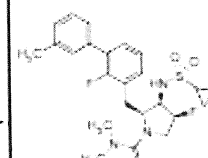
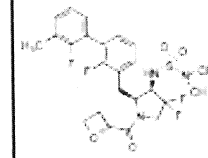
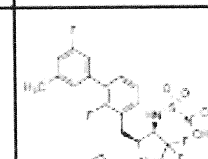
Bảng 1-71

520	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-clo-2,2'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(xyclopropancarbonyl)-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			501,1
521	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			514,2
522	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			514,2
523	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			500,2
524	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			518,2
525	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			530,1
526	(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			517,2
527	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			526,1

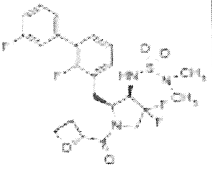
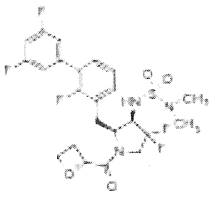
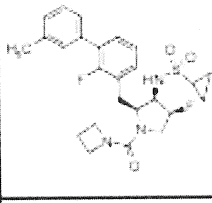
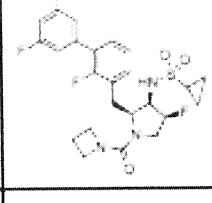
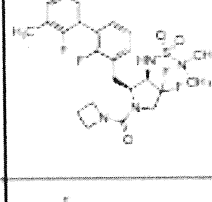
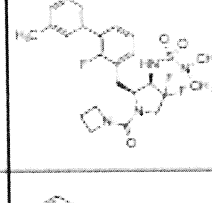
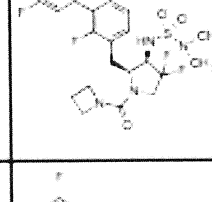
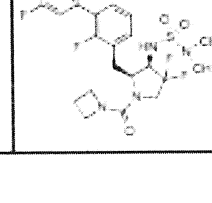
Bảng 1-72

528	(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			503,2
529	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			526,2
530	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			527,2
531	(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			517,2
532	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-N,N-dimetyl-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxamit			521,2
533	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			527,1
534	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			512,2

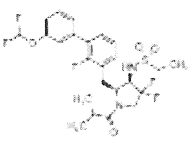
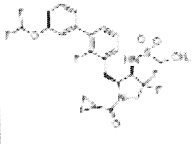
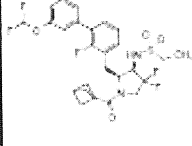
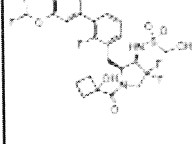
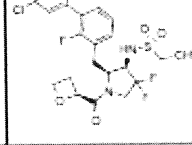
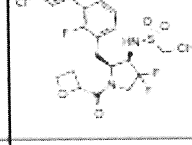
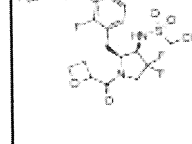
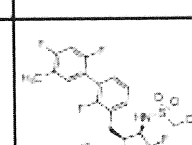
Bảng 1-73

535	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-(diflometyl)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit có nguồn gốc từ N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-clo-2-flophenyl)metyl]-4-flo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn nhờ HPLC (cột : L-column2 ODS (3,0 mmI.D. x50 mmL, 3 μ m)、pha động : nước/axetonitril (chứa TFA 0,05%))			515,1
536	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			493,2
537	N-[(2S,3R,4S)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			505,3
538	(2S,3R,4S)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			478,2
539	N'-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetyl sulfuric diamit			530,2
540	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetyl sulfuric diamit			530,2

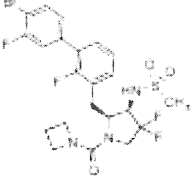
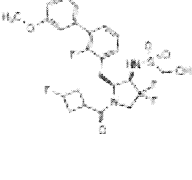
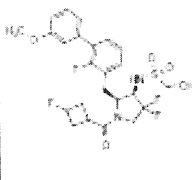
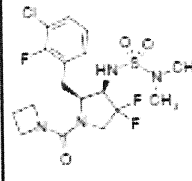
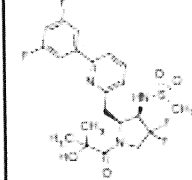
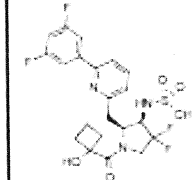
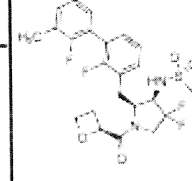
Bảng 1-74

541	N'-((2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			516,2
542	N'-((2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			534,1
543	N'-((2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)xylopropansulfonamit			490,1
544	N'-((2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4-flo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)xylopropansulfonamit			512,2
545	N'-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			529,2
546	N'-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			529,2
547	N'-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			515,2
548	N'-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			533,2

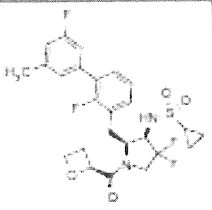
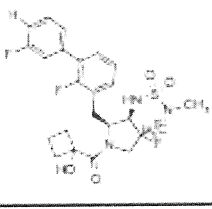
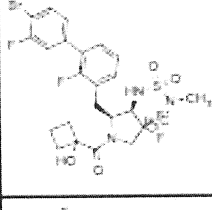
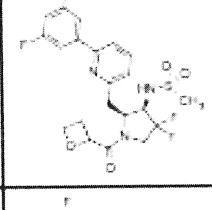
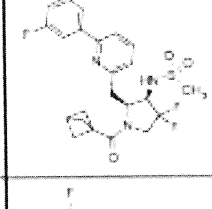
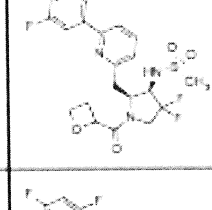
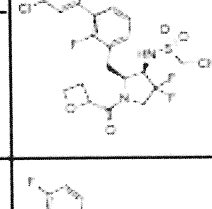
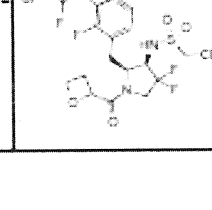
Bảng 1-75

549	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometoxy)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			535,1
550	N-[(2S,3R)-1-(xyclopropanecarbonyl)-2-[[3'-(diflometoxy)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			533,2
551	N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[3'-(diflometoxy)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			559,2
552	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(diflometoxy)-2-flo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			563,1
553	N-[(2S,3R)-2-[[3'-clo-2,4'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			535,0
554	N-[(2S,3R)-2-[[3'-clo-2,4'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			535,1
555	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[[2,2',4'-triflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			533,1
556	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)-2-[[2,2',4'-triflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			533,1

Bảng 1-76

557	N-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-((4'-bromo-2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl)metansulfonamit			564,0
558	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-((2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì dài hơn			529,1
559	N-((2S,3R)-4,4-diflo-1-(3-floxylobutan-1-carbonyl)-2-((2-flo-3'-metoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)pyrolidin-3-yl)etansulfonamit với thời gian duy trì ngắn hơn			529,1
560	N'-((2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-2-((3-clo-2-flophenyl)metyl)-4,4-diflopyrolidin-3-yl)-N,N-dimetylsulfuric diamit			455,1
561	rac-N-((2S,3R)-2-((6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			490,1
562	rac-N-((2S,3R)-2-((6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl)metansulfonamit			502,1
563	N-((2S,3R)-2-((2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-4,4-diflo-1-((2S)-oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl)xcyclopropansulfonamit			527,1

Bảng 1-77

564	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			527,1
565	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			530,1
566	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-bromo-2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			608,0
567	N-[(2SR,3RS)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			488,1
568	rac-N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]metansulfonamit			498,2
569	[(2SR,3RS)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]metansulfonamit			488,1
570	N-[(2S,3R)-2-[(5'-clo-2,2',4'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			553,1
571	N-[(2S,3R)-2-[(3'-clo-2,2',4'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			553,0

Bảng 1-78

572	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			504,1
573	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			488,1
574	rac-N-[(2S,3R)-1-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-carbonyl)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl)metyl]-4,4-diflopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			512,1
575	N'-[(2S,3R)-2-[(2,2'-diflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			530,2
576	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo-5'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			530,1
577	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			516,1
578	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-[(2S)-oxetan-2-carbonyl]-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			534,1
579	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,2',4'-triflo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			535,1

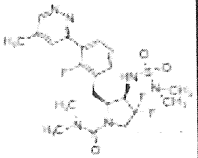
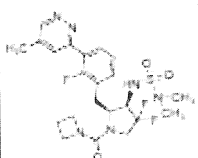
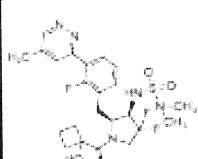
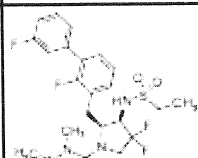
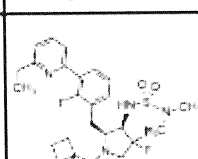
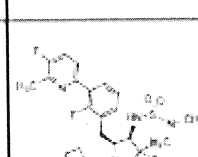
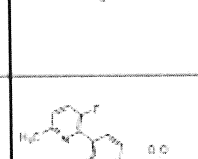
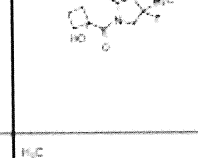
Bảng 1-79

580	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			516,1
581	N-[(2SR,3RS)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			502,1
582	N-[(2SR,3RS)-2-[[6-(3,5-diflophenyl)pyridin-2-yl]metyl]-4,4-diflo-1-(oxetan-2-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			502,1
583	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-bromo-2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			602,1
584	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl]-4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			478,1
585	rac-N-[(2S,3R,4S)-1-(xyclobutancarbonyl)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl]-4-flopyrolidin-3-yl]etansulfonamit			474,1
586	rac-(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl]-4-flo-3-[(etansulfonyl)amino]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			463,1
587	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-diflophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]metyl]-4-flo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			490,0

Bảng 1-80

588	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(trimethylhydrazinecarbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			517,0
589	N'-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			512,0
590	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			500,0
591	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			527,0
592	N-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			523,9
593	N-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]pyrolidin-3-yl]xyclopropansulfonamit			509,0
594	(2S,3R)-3-[(xyclopropansulfonyl)amino]-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			497,0
595	(2S,3R)-3-[(dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit		HCl	500,2

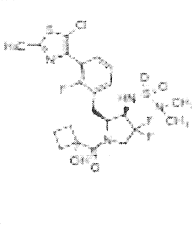
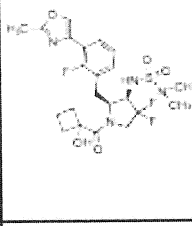
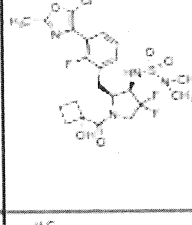
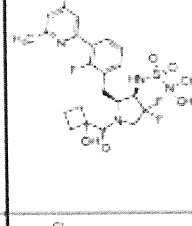
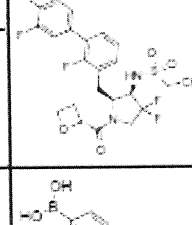
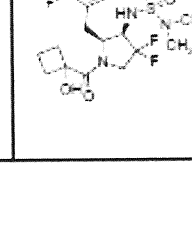
Bảng 1-81

596	(2S,3R)-3-[(dimethylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(5-metylpyridazin-3-yl)phenyl)metyl]-N,N-dimetylpyrolidin-1-carboxamit			501,2
597	N'-[(2S,3R)-1-(azetidin-1-carbonyl)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(5-metylpyridazin-3-yl)phenyl)metyl]pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			513,2
598	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(5-metylpyridazin-3-yl)phenyl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			528,2
599	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(trimetylhydrazinecarbonyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit		HCl	517,2
600	N'-[(2S,3R)-2-[[3-(6-etylpyridin-2-yl)-2-flophenyl)metyl]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			540,9
601	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			544,9
602	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(3-flo-6-metylpyridin-2-yl)phenyl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			544,9
603	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-[[2-flo-3-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl)metyl]-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			532,9

Bảng 1-82

604	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-({2-flo-3-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]phenyl)metyl}-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			580,9
605	N'-[(2S,3R)-2-({3-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-2-flophenyl)metyl}-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			562,9
606	N'-[(2S,3R)-2-({3-[4,6-dimetylpyridin-2-yl]-2-flophenyl)metyl}-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			540,9
607	etyl 2-[3-({(2S,3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-[[dimetylsulfamoyl]amino]-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metyl}-2-flophenyl]-1,3-oxazol-4-carboxylat			577,2
608	N'-[(2S,3R)-2-({3-clo-2-flophenyl)metyl}-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			468,1
609	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-({2-flo-3-[4-(hydroxymetyl)-1,3-oxazol-2-yl]phenyl)metyl}-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			532,9
610	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-({2-flo-3-[4-metyl-1,3-oxazol-2-yl]phenyl)metyl}-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			517,2

Bảng 1-83

611	N'-[(2S,3R)-2-([3-(5-clo-2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-flophenyl]metyl)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			567,1
612	N'-[(2S,3R)-4,4-diflo-2-([2-flo-3-(2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]metyl)-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			517,2
613	N'-[(2S,3R)-2-([3-(5-clo-2-metyl-1,3-oxazol-4-yl)-2-flophenyl]metyl)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			551,1
614	N'-[(2S,3R)-2-([3-(4-etyl-6-metylpyridin-2-yl)-2-flophenyl]metyl)-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylsulfuric diamit			555,1
615	N-[(2S,3R)-2-([3'-clo-2,4',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl]metyl)-4,4-diflo-1-[(2R)-oxetan-2-carbonyl]pyrolidin-3-yl]etansulfonamit			553,0
616	axit [3-(((2S,3R)-3-[(N,N-dimetylsulfamoyl)amino]-4,4-diflo-1-(1-hydroxyxyclobutan-1-carbonyl)pyrolidin-2-yl)metyl)-2-flophenyl]boronic			480,16

Ví dụ thử nghiệm 1: Thu được tế bào biểu hiện ổn định thụ thể orexin typ 2 người (hOX2R)

Để thu được dòng vô tính tế bào biểu hiện ổn định thụ thể orexin typ 2 người, thụ thể orexin typ 2 người cADN được chèn vào vector plasmid pcADN3.1(+)(Invitrogen), và ADN plasmid cho việc biểu hiện thụ thể orexin typ 2 người (pcADN3.1(+)/hOX2R) được nhân bản. ADN plasmid được đưa vào tế bào CHO-dhfr bằng phương pháp điện di (Electroporation), và thụ thể orexin typ 2 người biểu hiện các tế bào nhân bản thu được bằng phương pháp pha loãng giới hạn nhờ sử dụng sự kháng thuốc G418 làm dấu hiệu lựa chọn.

Ví dụ thử nghiệm 2: Đo hoạt tính chủ vận thụ thể orexin typ 2

Các tế bào CHO biểu hiện cường bức thụ thể OX2 người được cấy trong mỗi lỗ của đĩa đáy trong suốt màu đen 384 lỗ (BD Falcon) với lượng 7500 tế bào/giếng, và được nuôi cấy trong một ngày trong máy áp CO₂ 5% ở 37°C. Sau khi loại bỏ môi trường trong đĩa tế bào, chất đệm thử nghiệm A chứa chất chỉ báo canxi (HBSS (Thermo Fisher Scientific), HEPES 20mM (Thermo Fisher Scientific), BSA 0,1% (Sigma-Aldrich), Fluo-4 AM 2,5µg/mL (DOJINDO Chemical), Pluronic F127 0,08% (DOJINDO Chemical), probenecid 1,25mM (DOJINDO Chemical)) được bổ sung với lượng 30 µL/lỗ. Đĩa được để yên trong 30 phút trong máy áp CO₂ 5% ở 37°C, và tiếp tục để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách pha loãng với chất đệm thử nghiệm B (HBSS, HEPES 20mM, BSA 0,1%) được bổ sung với lượng 10 µL/lỗ, và trị số phát huỳnh quang được đo bằng FDSSµCELL (Hamamatsu Photonics K.K.) mỗi một giây trong 1 phút, và sau đó là mỗi hai giây trong 1 phút 40 giây. Hoạt tính (%) của hợp chất thử nghiệm được tính với giả định rằng sự biến thiên trị số phát huỳnh quang khi DMSO được bổ sung thay vì hợp chất thử nghiệm là 0%, và sự biến thiên trị số phát huỳnh quang khi orexin A (người) (PEPTIT INSTITUTE, INC.) được bổ sung ở nồng độ cuối là 10 nM là 100%. Hoạt tính của mỗi hợp chất ở nồng độ 3 µM được thể hiện trong bảng 2. Như rõ ràng từ các kết quả, hợp chất theo sáng chế được thể hiện có hoạt tính chủ vận lên thụ thể orexin typ 2 người.

Bảng 2-1

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
1	100
2	106
3	106
4	101
5	117
7	101
8	99
11	85
13	93
21	102
23	100
25	108
26	100
35	96
44	98
45	98
46	102
50	99
51	99
52	100
56	95
65	100
66	104
67	111
68	106
73	104
76	98
77	95
78	93
79	102

Bảng 2-2

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
81	95
87	93
88	98
91	94
92	99
93	98
94	99
97	90
98	91
105	99
106	97
116	86
121	94
122	89
124	89
129	92
131	94
133	96
136	87
138	97
139	93
144	88
145	99
146	92
147	91
162	92
163	105
166	98
171	99
174	90

Bảng 2-3

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
175	95
202	94
204	89
205	91
207	88
210	95
211	94
212	96
216	95
217	96
220	90
222	97
225	96
226	100
228	99
231	95
236	100
238	98
239	102
245	94
248	90
249	90
250	96
251	91
257	96
259	96
263	103
264	98
265	96
266	83

Bảng 2-4

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
267	92
268	94
272	88
273	83
274	93
275	85
276	88
277	94
282	96
283	93
284	92
285	98
287	94
289	80
291	90
292	87
293	83
294	96
295	95
296	96
297	95
298	96
302	85
304	99
305	103
306	89
307	100
308	94
314	109
316	101

Bảng 2-5

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
323	92
324	91
328	86
329	88
330	98
332	95
333	78
344	102
345	92
346	93
347	102
348	103
349	98
356	97
365	93
366	96
368	95
369	85
370	91
371	94
372	89
373	88
374	93
375	91
376	99
377	95
378	106
379	93
380	93
381	95

Bảng 2-6

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
382	102
383	94
384	98
385	95
387	85
388	89
389	89
391	92
392	97
393	94
394	86
408	88
409	92
413	99
414	95
415	107
416	101
422	102
423	90
424	95
425	95
426	90
427	99
428	100
430	96
431	106
432	95
433	101
434	101
435	88

Bảng 2-7

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
436	92
437	84
438	95
439	93
440	94
441	93
442	96
443	90
444	98
447	95
450	86
451	82
453	85
454	84
455	85
456	77
457	80
458	84
459	78
462	78
463	79
465	106
466	103
467	105
468	102
469	91
470	103
471	94
472	95
473	97

Bảng 2-8

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
474	96
475	100
476	100
477	96
478	103
479	93
480	101
481	104
482	100
483	108
484	90
485	93
486	88
487	95
488	95
489	92
490	93
491	93
492	90
493	95
494	96
495	92
496	95
497	91
498	99
499	96
500	98
501	96
502	96
503	89

Bảng 2-9

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
504	90
505	88
506	100
507	97
508	96
509	85
510	97
511	98
512	95
513	97
514	95
515	98
516	102
517	100
518	98
519	98
520	94
521	97
522	97
523	86
524	87
525	85
526	83
527	95
528	83
529	95
530	94
531	95
532	96
533	101

Bảng 2-10

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt tính chủ vận OX2R (3 μ M, %)
534	98
535	102
536	98
537	100
538	106
539	101
540	100
541	100
542	100
543	99
544	90
545	93
546	96
547	98
548	94
549	94
550	93
551	93
552	94

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá độ ổn định vi lập thể ở người

Vi lập thể gan người được mua từ Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Hỗn hợp nuôi cấy bao gồm các vi lập thể trong chất đệm phosphat KH_2PO_4 - K_2HPO_4 50 mmol/L (độ pH 7,4) và hợp chất thử nghiệm 1 μ mol/L. Nồng độ của protein vi lập thể là 0,2 mg/mL. Hệ tạo NADPH (MgCl_2 5 mmol/L, glucoza-6-phosphat 5 mmol/L, beta-NADP⁺ 0,5 mmol/L và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza 1,5 đơn vị/mL) được bổ sung vào hỗn hợp nuôi cấy với thể tích bằng nửa thể tích hỗn hợp phản ứng để khởi tạo phản ứng enzym. Phản ứng được kết thúc 15 và 30 phút sau khi bắt đầu phản ứng bằng cách trộn hỗn hợp phản ứng với axetonitril, tiếp theo là ly tâm ở tốc độ 2500 rpm trong 10 phút. Chất nổi trên bề mặt được đem phân tích LC/MS/MS. Hằng số tốc độ chuyển hóa được tính làm độ dốc của đồ thị thời gian-tốc độ còn lại. Độ thanh thải chuyển hóa nội tại in vitro được tính bằng cách chia hằng số tốc độ chuyển hóa ban đầu cho protein vi lập thể

trong hỗn hợp nuôi cấy. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm	Độ thanh thải ($\mu\text{L}/\text{phút}/\text{mg}$)
1	75
2	40
3	-3
5	12
56	135
66	61
67	4
87	9
91	65
94	44
144	13
146	83
225	60
236	67
302	3
375	35
380	39
433	16

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng thúc đẩy sự tỉnh táo ở khỉ cynomolgus

Tác dụng thúc đẩy sự tỉnh táo được đánh giá bằng cách đo điện não đồ (EEG) và điện cơ đồ (EMG) ở khỉ cynomolgus. Dưới điều kiện gây mê bằng isofluran (1-5%, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Nhật Bản), khỉ cynomolgus đực (3-5 năm tuổi, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Nhật Bản) được phẫu thuật cấy ghép bằng máy phát đo từ xa bằng vô tuyến (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA). Các điện cực EEG được bắt chặt vào hộp sọ ở vùng đỉnh. Các điện cực EMG được cấy lên các cơ cổ tử cung. Sau khi phẫu thuật, mỗi con khỉ được tiêm penixilin (100000 đơn vị/con, tiêm bắp, Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Nhật Bản), buprenorphin (0,02 mg/kg, tiêm bắp, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Nhật Bản) và prednisolon (1 mg/kg, tiêm dưới da, Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Nhật Bản) hàng ngày trong một tuần. Sau khi bình phục ít nhất 1 tháng ở trong lồng ở nhà, khỉ được cho làm quen với buồng ghi chép

đặt trong phòng cách âm. Các tín hiệu EEG và EMG được ghi chép sử dụng hệ thống đo từ xa (phần mềm Dataquest ART, Data Sciences International Inc., MN, USA) và các tín hiệu được phân tích sử dụng phần mềm SleepSign (Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Nhật Bản). Sau khi xác nhận giấc ngủ dài trong bóng tối trong phòng thí nghiệm, chúng tôi đã sử dụng các con vật để đánh giá tác dụng thúc đẩy sự tỉnh táo của các hợp chất.

Các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường miệng (3 hoặc 10 mg/kg) được tạo huyền phù trong dung dịch nước metylxenluloza 0,5%, hoặc tá dược lỏng (nghĩa là, dung dịch nước metylxenluloza 0,5%) được sử dụng qua đường miệng (p.o.) cho khi ở thời điểm zeitgeber 12 (ZT12) với lượng là 5 mL/kg trọng lượng cơ thể theo kiểu giao nhau hoặc kiểu trước-sau ($n = 1-4$). Các ghi chép EEG và EMG được thực hiện trong 4 giờ sau khi sử dụng hợp chất. Thời gian tỉnh táo trong 4 giờ sau khi sử dụng (tỷ lệ % so với điều trị bằng tá dược lỏng) được tính bằng cách sử dụng phần mềm SleepSign. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

Các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường tiêm (0,1 hoặc 0,3 mg/kg) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa DMSO 5%, Cremophor EL 5%, PEG400 20% và soluplus 70% (1% (trọng lượng/thể tích)), hoặc tá dược lỏng (nghĩa là, dung dịch hỗn hợp chứa DMSO 5%, Cremophor EL 5%, PEG400 20% và soluplus 70% (1%(trọng lượng/thể tích))) được tiêm dưới da (s.c.) cho khi ở thời điểm ZT12 với lượng là 0,5 mL/kg trọng lượng cơ thể theo kiểu trước-sau ($n = 1-2$). Các ghi chép EEG và EMG được thực hiện trong 4 giờ sau khi sử dụng hợp chất. Thời gian tỉnh táo trong 4 giờ sau khi sử dụng (tỷ lệ % so với điều trị bằng tá dược lỏng) được tính bằng cách sử dụng phần mềm SleepSign. Các kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 4

Ví dụ số	Liều lượng (mg/kg)	Thời gian tỉnh táo (tỷ lệ % so với điều trị bằng tá dược lỏng) (trung bình)
1	3	233,91
2	3	599,68
3	3	612,62
5	10	411,70
56	3	417,22
66	3	463,00
67	3	355,56
87	3	832,34
91	10	548,00
94	3	441,88
144	3	649,41
146	3	426,26
225	3	317,65
236	10	716,00
302	10	287,88
375	3	396,49
380	3	483,53
433	3	727,27

Bảng 5

Ví dụ Số	Liều lượng (mg/kg)	Thời gian tỉnh táo (tỷ lệ % so với điều trị bằng tá dược lỏng) (trung bình)
443	0,1	532,00
450	0,3	813,51
451	0,1	225,10
459	0,3	431,39
462	0,3	365,46
463	0,1	483,15
542	0,3	505,45

Như rõ ràng từ bảng 4 và bảng 5, các hợp chất thử nghiệm theo sáng chế làm tăng thời gian tỉnh táo so với nhóm điều trị bằng tá dược lỏng ở khỉ cynomolgus. Nghĩa là, các hợp chất này được đề xuất làm thuốc điều trị tiềm năng cho chứng ngủ rũ.

Ví dụ bào chế 1 (sản xuất viên nang)

1) hợp chất theo ví dụ 1	30 mg
2) xenluloza tinh thể	10 mg
3) lactoza	19 mg
4) magie stearat	1 mg
Tổng cộng	60 mg

1), 2), 3) và 4) được trộn và được nạp trong viên nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (sản xuất viên nén)

1) hợp chất theo ví dụ 1	30 g
2) lactoza	50 g
3) bột ngô	15 g
4) canxi carboxymetylxenluloza	44 g
5) magie stearat	1 g
1000 viên nén	140 g tổng cộng

Lượng tổng cộng của 1), 2), 3) và 30g của 4) được nhào với nước, được sấy trong chân không và được rây. Bột được rây được trộn với 14g của 4) và 1g của 5), và hỗn hợp được dập bằng máy tạo viên nén. Theo cách này, 1000 viên nén chứa 30mg hợp chất theo ví dụ 1 trên mỗi viên thu được.

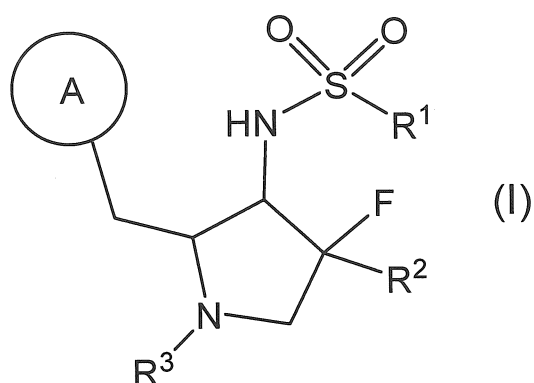
Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể oxerin typ 2, và hữu ích làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ.

Đơn sáng chế này được dựa trên đơn sáng chế số 2019-015488 nộp ngày 31/01/2019 tại Nhật Bản, nội dung của nó được tích hợp toàn bộ ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế;

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế;

R^3 là nhóm axyl, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế, nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế; và

vòng A là vòng hydrocacbon thơm C_{6-14} tùy ý được thế thêm, hoặc dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế thêm,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử flo, hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl;

R³ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm hydroxy, và
- (c) nhóm xyano,

(2) nhóm C₁₋₆ alkoxy-cacbonyl,

(3) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl (gốc C₃₋₁₀ xycloalkyl của nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm hydroxy,
- (c) nhóm xyano, và
- (d) nhóm C₁₋₆ alkyl,

(4) nhóm heteroxyclylcacbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm hydroxy, và
- (c) nhóm C₁₋₆ alkyl,

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,

(6) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N-C₁₋₆ alkoxy-carbamoyl, hoặc

(7) nhóm N-C₁₋₆ alkyl-N',N'-di-C₁₋₆ alkylhydrazin-cacbonyl; và

vòng A là

(1) vòng benzen

còn được thế bởi một phần tử thế được chọn từ

- (a) nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ
 - (i) nguyên tử halogen,
 - (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa, và
 - (iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý được halogen hóa, và

(b) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

- (i) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxy,
- (ii) nhóm C_{1-6} alkoxy,
- (iii) nguyên tử halogen, và
- (iv) nhóm C_{1-6} alkoxy-cacbonyl, và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc

(2) dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế thêm bằng một nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó

R^1 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkylamino, hoặc
- (3) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^2 là

- (1) nguyên tử hydro, hoặc
- (2) nguyên tử flo;

R^3 là

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (2) nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl (gốc C_{3-10} xycloalkyl của nhóm C_{3-10} xycloalkyl-cacbonyl có liên kết cầu tùy ý) tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(a) nguyên tử halogen, và

(b) nhóm hydroxy,

(3) nhóm heteroxycylcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc

(4) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl; và

vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C_{6-14} aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được

chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được halogen hóa, và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó

R¹ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc

(2) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino;

R² là

(1) nguyên tử hydro, hoặc

(2) nguyên tử flo;

R³ là

(1) nhóm C₁₋₆ alkyl-cacbonyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(2) nhóm heterocyclcacbonyl không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hoặc

(3) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl; và

vòng A là vòng benzen

được thế thêm bằng một nhóm C₆₋₁₄ aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl, và

tùy ý được thế thêm bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen.

5. Hợp chất N'-{(2S,3R,4S)-1-(azetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2-[(2-flo-3'-metyl[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}-N,N-dimetylsulfuric diamit hoặc muối của nó.

6. Hợp chất N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-diflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]-4,4-diflo-1-(2-metylpropanoyl)pyrolidin-3-yl]etansulfonamit hoặc muối của nó.

7. Hợp chất N-{(2S,3R)-4,4-diflo-1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)-2-[(2,3',5'-triflo[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl]pyrolidin-3-yl}etansulfonamit hoặc muối của nó.

8. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

9. Chất chủ vận thụ thể orexin typ 2 chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.
10. Tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ, tác nhân này chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.
11. Tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ, chứng mất ngủ vô căn, chứng ngủ lịm, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ngủ rũ kèm theo các triệu chứng giống như chứng ngủ rũ, hội chứng ngủ lịm đi kèm với chứng ngủ lịm vào ban ngày, bệnh Alzheimer, chứng béo phì, hội chứng kháng insulin, suy tim, bệnh liên quan đến tổn thất xương, nhiễm trùng, rối loạn ý thức và tác dụng phụ và các biến chứng do gây mê, hoặc tác nhân được sử dụng như chất đối kháng gây mê, tác nhân này chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.
12. Tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị chứng ngủ rũ, chứng mất ngủ vô căn, chứng ngủ lịm, hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ, tác nhân này chứa hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.