(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) **1-0053482**

(51)[2021.01] **C07D 405/12**; C07D 405/14; A61K 31/443; A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2022-04201
(22) 04/12/2020
(86) PCT/US2020/063290 04/12/2020
(87) WO2021/113627 10/06/2021
(30) 62/944,869 06/12/2019 US
(45) 25/11/2025 452
(43) 25/04/2023 421A
(73) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, United States of America
(72) DURRANT, Steven, John (GB); AHMAD, Nadia (GB); BECK, Elizabeth, Mary (GB); CARVALHO MEIRELES, Lidio (US); CHUDYK, Ewa, Iwona (GB); ETXEBARRIA JARDI, Gorka (ES); GALAN, Bhairavi (GB); HADIDA RUAH, Sara, S. (US); HURLEY, Dennis, James (US); KNEGTEL, Ronald, Marcellus (NL); NEUBERT, Timothy, Donald (US); PINDER, Joanne, Louise (GB); PONTILLO, Joseph (CA); PULLIN, Robert (GB); SCHMIDT, Yvonne (DE); SHAW, David, Matthew (GB); SKERRATT, Sarah (GB); STAMOS, Dean (US); THOMSON, Stephen, Andrew (US); VIRANI, Anisa, Nizarali (GB); WRAY, Christopher (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TETRAHYDROFURAN ĐƯỢC THẾ DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN KÊNH NATRI VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-04201

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, hữu dụng làm các chất ức chế của các kênh natri. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm dược bao gồm các hợp chất hoặc các muối dược dụng. Các hợp chất, các muối dược dụng, và các chế phẩm dược này là hữu ích trong việc điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm chứng đau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các tetrahydrofuran được thế dùng làm chất điều biến kênh natri. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm dược bao gồm các hợp chất hoặc các muối dược dụng. Các hợp chất, các muối dược dụng, và các chế phẩm dược này là hữu ích trong việc điều trị các rối loạn khác nhau, bao gồm chứng đau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đau là một cơ chế bảo vệ cho phép các động vật khỏe mạnh tránh bị tổn thương mô và ngăn chặn tổn thương thêm đối với mô bị thương. Tuy nhiên, có nhiều tình trạng mà cơn đau kéo dài vượt quá sự hữu ích của nó, hoặc những vùng mà bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ việc ức chế cơn đau. Đau thần kinh là một dạng đau mãn tính do chấn thương các dây thần kinh cảm giác ((Dieleman, J.P., và các đồng tác giả, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): trang 681-8). Đau thần kinh có thể được chia thành hai loại, đau do tổn thương chuyển hóa tổng thể ở dây thần kinh và đau do tổn thương dây thần kinh rời rạc. Các bệnh thần kinh chuyển hóa bao gồm bệnh thần kinh sau zona, bệnh thần kinh do tiểu đường và bệnh thần kinh do thuốc. Các chỉ định chấn thương dây thần kinh rời rạc bao gồm đau sau cắt cụt chi, đau do chấn thương dây thần kinh sau phẫu thuật và các chấn thương chèn ép thần kinh như đau lưng do bệnh thần kinh.

Các kênh natri cổng điện áp (các Na_V) có liên quan đến sự truyền tín hiệu đau. Các Na_V là các chất trung gian sinh học truyền tín hiệu điện vì chúng làm trung gian cho quá trình tăng nhanh điện thế hoạt động của nhiều loại tế bào dễ bị kích thích (ví dụ, tế bào thần kinh, tế bào xương, tế bào cơ tim). Bằng chứng về vai trò của các kênh này trong sinh lý học bình thường, các trạng thái bệnh lý phát sinh do các đột biến gen kênh natri, tác động tiền lâm sàng trên mô hình động vật và dược lý học lâm sàng của các tác nhân điều biến kênh natri đã biết đều chỉ ra vai trò trung tâm của Na_V trong cảm giác đau. (Rush, A.M. và T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels.* Mol. Interv., 2007. **7**(4): trang 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin.*

Investig. Drugs **17** (12), trang 1849-64 (2008); Krafte, D. S. và Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8** (1), trang 50-56 (2008)). Các Na_V làm trung gian cho quá trình tăng nhanh điện thế hoạt động của nhiều loại tế bào dễ bị kích thích (ví dụ, tế bào thần kinh, tế bào xương, tế bào cơ tim) và do đó tham gia vào quá trình bắt đầu truyền tín hiệu trong các tế bào đó (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, tái bản lần thứ ba (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Do vai trò của Na_V trong việc khởi tạo và lan truyền tín hiệu tế bào thần kinh, các chất đối kháng làm giảm ccs dòng Na_V có thể ngăn chặn hoặc làm giảm tín hiệu thần kinh và các kênh Na_V được coi là mục tiêu có khả năng giảm đau trong các điều kiện quan sát thấy quá kích thích (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., và Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), trang 144-58 (2008)). Một số thuốc giảm đau hữu ích trên lâm sàng đã được xác định là chất ức chế kênh Na_V. Các loại thuốc gây tê cục bộ như lidocain ngăn chặn cơn đau bằng cách ức chế kênh Na_V và các hợp chất khác, như carbamazepin, lamotrigin và thuốc chống trầm cảm ba vòng đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm đau cũng đã được gợi ý là hoạt động bằng cách ức chế kênh natri (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* **6 Suppl. A**, trang 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., và Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), trang 79-90 (2008)).

Các Na_V tạo thành một phân họ của siêu họ kênh ion có cổng điện áp và bao gồm 9 đồng dạng, được ký hiệu là $Na_V1.1$ - $Na_V1.9$. Các vị trí mô của chín đồng dạng khác nhau. $Na_V1.4$ là kênh natri chính của cơ xương, và $Na_V1.5$ là kênh natri chính của tế bào cơ tim. Na_V 1.7, 1.8 và 1.9 chủ yếu khu trú ở hệ thần kinh ngoại vi, trong khi Na_V 1.1, 1.2, 1.3, và 1.6 là các kênh thần kinh được tìm thấy trong cả hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Các hành vi chức năng của chín đồng dạng tương tự nhưng khác biệt về các chi tiết cụ thể của hành vi phụ thuộc điện áp và động học của chúng (Catterall, W. A., Goldin, A. L., và Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* **57** (4), trang 397 (2005)). Sau khi được phát hiện, các kênh $Na_V1.8$ được xác định là các đích có khả năng giảm đau (Akopian, A.N., L. Sivilotti, và J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): trang 257-62). Kể từ đó,

$Na_V1.8$ đã được chứng minh là chất mang dòng natri duy trì quá trình phóng điện thế hoạt động trong các tế bào thần kinh nhỏ của hạch rễ lưng (DRG) (Blair, N.T. và B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): trang 10277-90). $Na_V1.8$ tham gia vào quá trình phóng điện tự phát ở các tế bào thần kinh bị tổn thương, giống như các tế bào thần kinh gây đau thần kinh (Roza, C., và các đồng tác giả, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): trang 921-6; Jarvis, M.F., và các đồng tác giả, A-803467, a potent and selective $Na_V1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U S A, 2007. **104**(20): trang 8520-5; Joshi, S.K., và các đồng tác giả, Involvement of the TTX-resistant sodium channel $Na_V1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): pp. 75-82; Lai, J., và các đồng tác giả, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_V1.8$. *Pain*, 2002. **95**(1-2): trang 143-52; Dong, X.W., và các đồng tác giả, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_V1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia trong neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): trang 812-21; Huang, H.L., và các đồng tác giả, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: trang 33; Black, J.A., và các đồng tác giả, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): trang 644-53; Coward, K., và các đồng tác giả, Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): trang 41-50; Yiangou, Y., và các đồng tác giả, SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): trang 249-52; Ruangsri, S., và các đồng tác giả, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_V1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286**(46): trang 39836-47). Các tế bào thần kinh DRG nhỏ tại nơi $Na_V1.8$ được biểu hiện bao gồm các nociceptor tham gia vào sự truyền tín hiệu đau. $Na_V1.8$ làm trung gian cho các điện thế hoạt động biên độ lớn trong các tế bào thần kinh nhỏ của hạch rễ lưng ((Blair, N.T. và B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+

current, và Ca^{2+} current trong the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): trang 10277-90). $Na_V1.8$ cần thiết cho các điện thế hoạt động lặp lại nhanh chóng trong các thụ thể đau và cho hoạt tính tự phát của các tế bào thần kinh bị tổn thương. (Choi, J.S. và S.G. Waxman, Physiological interactions between $Na_V1.7$ và $Na_V1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): trang 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, và S.G. Waxman, Contribution of $Na(_V)1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): trang 629-40; Roza, C., và các đồng tác giả, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): trang 921-6). Trong các tế bào thần kinh DRG bị khử cực hoặc bị hư hỏng, $Na_V1.8$ dường như là một gen điều khiển điều khiển tăng cảm ứng (Rush, A.M., và các đồng tác giả, A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): trang 8245-50). Trong một số mô hình đau ở động vật, các mức biểu hiện $Na_V1.8$ mRNA đã được chứng minh là làm tăng DRG (Sun, W., và các đồng tác giả, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): trang 359-75; Strickland, I.T., và các đồng tác giả, Changes in the expression of $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ và $Na_V1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): trang 564-72; Qiu, F., và các đồng tác giả, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): trang 61-6).

Hạn chế chính của một số chất ức chế Na_V đã biết là cửa sổ điều trị kém, và đây có thể là hậu quả của việc chúng thiếu tính chọn lọc đồng dạng. Vì $Na_V1.8$ chủ yếu bị hạn chế đối với các tế bào thần kinh cảm giác đau, các chất phong bế $Na_V1.8$ chọn lọc không có khả năng gây ra các tác dụng phụ thường gặp đối với các chất phong bế Na_V không chọn lọc. Do đó, vẫn cần phát triển các chất điều biến kênh Na_V bổ sung, tốt nhất là những chất điều chế kênh Na_V có hiệu lực cao và có tính chọn lọc cao đối với $Na_V1.8$.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc chất dẫn thuốc dược dụng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế kênh canxi có cổng điện áp ở đối tượng bằng cách cho đối tượng sử dụng hợp chất, muối dược dụng, hoặc chế phẩm dược.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau nội tạng, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, ho do bệnh lý, và chứng loạn nhịp tim, bằng cách sử dụng hợp chất, muối dược dụng, hoặc chế phẩm dược cho đối tượng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **7**, Dạng A.

Fig. 2 mô tả đặc điểm của biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất **7**, Dạng A.

Fig. 3 mô tả đặc điểm của biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất **7**, Dạng A.

Fig. 4 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 5 mô tả đặc điểm của phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 6 mô tả đặc điểm của phổ ^{19}F NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 7 mô tả đặc điểm của biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 8 mô tả đặc điểm của biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 9 mô tả đặc điểm của phổ IR của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 10 mô tả đặc điểm của đồ thị elipxoit nhiệt của Hợp chất **7**, Dạng B.

Fig. 11 mô tả đặc điểm của đồ thị elipxoit nhiệt của Hợp chất **9**, Dạng A.

Fig. 12 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **11**, Dạng A.

Fig. 13 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **11**, Dạng B.

Fig. 14 mô tả đặc điểm của đồ thị elipxoit nhiệt của Hợp chất **11**, Dạng A.

Fig. 15 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **19**, Dạng A.

Fig. 16 mô tả đặc điểm của phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **19**, Dạng A.

Fig. 17 mô tả đặc điểm của phổ ^{19}F NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **19**, Dạng A.

Fig. 18 mô tả đặc điểm của đồ thị elipxoit nhiệt của Hợp chất **19**, Dạng A.

Fig. 19 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **22**, Dạng A.

Fig. 20 mô tả đặc điểm của phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **22**, Dạng A.

Fig. 21 mô tả đặc điểm của phổ ^{19}F NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **22**, Dạng A.

Fig. 22 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **23**, Dạng A.

Fig. 23 mô tả đặc điểm của phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **23**, Dạng A.

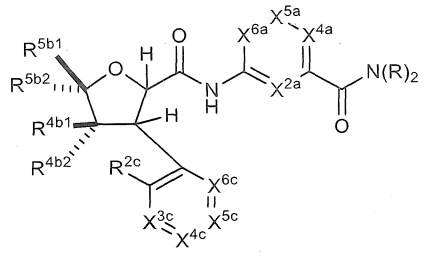
Fig. 24 mô tả đặc điểm của phổ ^{19}F NMR ở trạng thái rắn của Hợp chất **23**, Dạng A.

Fig. 25 mô tả đặc điểm của đồ thị elipxoit nhiệt của Hợp chất **23**, Dạng A.

Fig. 26 mô tả đặc điểm của mẫu XRPD của Hợp chất **25**, Dạng A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



I ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{2a};

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

X^{5a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{5a};

X^{6a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{6a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, và R^{6a} mỗi nhóm độc lập là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là N hoặc C-R^{3c};

X^{4c} là N hoặc C-R^{4c};

X^{5c} là N hoặc C-R^{5c};

X^{6c} là N hoặc C-R^{6c};

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc –L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo;

L^1 là liên kết hoặc O;

L^2 là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{6c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số các nhóm X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, và X^{6a} là N hoặc N^+-O^-; và

với điều kiện là không nhiều hơn một trong số các nhóm X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, và X^{6c} là N.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; X^{5a} là C-R^{5a}; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{3c} là C-R^{3c}; X^{4c} là C-R^{4c}; X^{5c} là C-R^{5c}; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

Đối với các mục đích của sáng chế này, các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, Sổ tay Hóa học và Vật lý, xuất bản lần thứ 75. Ngoài ra, các nguyên tắc chung của hóa học hữu cơ được mô tả trong "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, và "March's Advanced Organic Chemistry," xuất bản lần thứ 5, Ed.: Smith, M.B. và March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, toàn bộ các nội dung này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế" đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-A-1), (I-B), (I-B-1), (I-C), và (I-C-1), và tất cả các phương án của nó, như được mô tả ở đây, và đến các hợp chất được nêu tại Bảng A, Bảng B, và Bảng C.

Như được mô tả ở đây, các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhiều nhóm biến đổi (ví dụ, R, X^{4a}, R^{5b}, v.v.). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra, sự kết hợp của các nhóm được dự kiến trong sáng chế này là những sự kết hợp dẫn đến việc hình thành

các hợp chất ổn định hoặc khả thi về mặt hóa học. Thuật ngữ "ổn định", trong ngữ cảnh này, đề cập đến các hợp chất về cơ bản không bị thay đổi dưới các điều kiện cho phép sản xuất, phát hiện, và tốt hơn là thu hồi, tinh chế và sử dụng chúng cho một hoặc nhiều mục đích được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, hợp chất ổn định hoặc hợp chất khả thi về mặt hóa học là hợp chất về cơ bản không bị thay đổi khi được giữ ở nhiệt độ 40 °C hoặc thấp hơn, trong điều kiện không có độ ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong ít nhất một tuần.

Các cấu trúc hóa học được mô tả ở đây được dự định là được hiểu như chúng sẽ được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, đối với các công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng X^{5a} và X^{6a} được nối với nhau bằng một liên kết đôi và X^{4c} và X^{5c} được nối bằng một liên kết đơn, mặc dù các liên kết giữa các nhóm này có thể bị che khuất bởi các nguyên tử đánh dấu trong cấu trúc hóa học. Hơn nữa, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nhóm thế được mô tả là "CF_3" hoặc "F_3C" trong cấu trúc hóa học đề cập đến nhóm thế triflometyl, bất kể kiểu mô tả nào xuất hiện trong cấu trúc hóa học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo" có nghĩa là F, Cl, Br hoặc I.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" đề cập đến nhóm gốc mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa nhóm không bão hòa và có số nguyên tử cacbon xác định, được gắn với phần còn lại của phân tử này bằng liên kết đơn. Ví dụ, nhóm "C_1-C_6 alkyl" là nhóm alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon xác định, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng các nhóm halo. Ví dụ, nhóm "C_1-C_6 haloalkyl" là nhóm alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng các nhóm halo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkenyl" đề cập đến nhóm gốc mạch hydrocacbon thẳng hoặc nhánh chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và có số nguyên tử cacbon xác định, mà được gắn với phần còn lại của phân tử này bằng liên kết đơn. Ví dụ, nhóm "C_2-C_6 alkenyl" là nhóm alkenyl có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon.

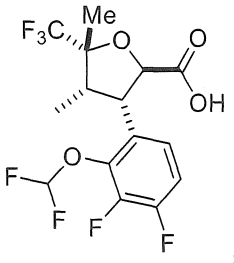
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến gốc hydrocacbon bão hòa ổn định, không thơm một vòng hoặc hai vòng (dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn) chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, có số nguyên tử trên vòng là cacbon xác định, và mà được gắn với phần còn lại của phân tử này bằng liên kết đơn. Ví dụ, nhóm "C_3-C_8 xycloalkyl" là nhóm xycloalkyl có từ ba đến tám nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkylen" đề cập đến nhóm gốc mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh hóa trị hai chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa gốc không bão hòa, và có số nguyên tử cacbon xác định, mà được gắn với phần còn lại của phân tử này bằng hai liên kết đơn. Ví dụ, nhóm "C_1-C_6 alkylen" là nhóm alkylen có từ một đến sáu nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tùy ý được thế" đề cập đến nhóm được thế hoặc không được thế bằng các nhóm thế được xác định sau đây. Ví dụ, nhóm mà "tùy ý được thế bằng 1-2 halo" là không được thế hoặc được thế bằng 1 nhóm halo, hoặc được thế bằng 2 nhóm halo.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất theo sáng chế, được xác định bởi tên hóa học hoặc cấu trúc hóa học, bao gồm tất các chất đồng phân lập thể (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang), các chất đồng phân liên kết đôi (ví dụ, (Z) và (E)), đồng phân cấu dạng và các chất hỗ biến của các hợp chất được xác định bằng tên hóa học và cấu trúc hóa học được đưa ra ở đây. Ngoài ra, các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, các chất đồng phân liên kết đôi, các chất đồng phân cấu dạng và các chất hỗ biến cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân liên kết đôi, các chất đồng phân cấu dạng và các chất hỗ biến nằm trong phạm vi của sáng chế.

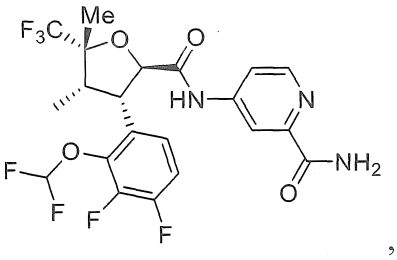
Như được sử dụng ở đây, trong cấu trúc hoặc công thức hóa học bất kỳ, liên kết thẳng đậm hoặc gạch gạch (hoặc , tương ứng) được gắn với tâm lập thể của hợp chất, như trong



,

biểu thị hóa học lập thể tương đối của trung tâm lập thể, so với (các) trung tâm lập thể khác mà các liên kết thẳng đậm hoặc gạch gạch được gắn vào.

Như được sử dụng ở đây, trong cấu trúc hoặc công thức hóa học bất kỳ, liên kết hình nêm đậm hoặc gạch gạch (hoặc , tương ứng) được gắn với trung tâm lập thể của hợp chất, như trong



,

biểu thị hóa học lập thể tuyệt đối của trung tâm lập thể cũng như hóa học lập thể tương đối của trung tâm lập thể, so với (các) trung tâm lập thể khác mà các liên kết hình nêm đậm hoặc gạch gạch được gắn vào.

Như được sử dụng ở đây, tiền tố "*rac*-," khi được sử dụng liên quan đến hợp chất bất đối xứng, đề cập đến hỗn hợp raxemic của hợp chất. Trong hợp chất mang tiền tố "*rac*-", các ký hiệu (R)- và (S)- trong tên hóa học phản ánh hóa học lập thể tương đối của hợp chất.

Như được sử dụng ở đây, tiền tố "*rel*-," khi được sử dụng liên quan đến hợp chất bất đối xứng, đề cập đến chất đồng phân đối ảnh có cấu hình tuyệt đối chưa được biết. Trong hợp chất mang tiền tố " "*rel*-", các ký hiệu (R)- và (S)- trong tên hóa học phản ánh hóa học lập thể tương đối của hợp chất, nhưng không nhất thiết phản ảnh hóa học lập thể tuyệt đối của hợp này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất," khi đề cập đến các hợp chất theo sáng chế, đề cập đến tập hợp các phân tử có cấu trúc hóa học giống hệt nhau, ngoại trừ việc có thể có sự biến đổi đồng vị giữa các nguyên tử cấu thành của các phân tử này. Thuật ngữ "hợp chất" bao gồm tập hợp các phân tử như vậy mà không liên quan đến độ tinh khiết của một mẫu nhất định có chứa tập hợp các phân tử. Do đó, thuật ngữ "hợp chất" bao gồm tập hợp các phân tử ở dạng tinh khiết, ở dạng hỗn hợp (ví dụ, dung dịch, hỗn dịch, keo, hoặc chế phẩm dược, hoặc dạng bào chế) với một hoặc nhiều chất khác, hoặc ở dạng hydrat, solvat hoặc đồng tinh thể.

Trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ, trừ khi có quy định khác, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định rõ là đồng vị cụ thể trong hợp chất bất kỳ theo sáng chế đều có nghĩa là đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tố được chỉ định. Trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, khi nguyên tử không được chỉ định rõ là đồng vị cụ thể trong hợp chất bất kỳ theo sáng chế,

thì không có nỗ lực nào được thực hiện để làm giàu nguyên tử đó bằng một đồng vị cụ thể, và do đó người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nguyên tử đó có khả năng có mặt ở mức xấp xỉ với thành phần đồng vị phong phú tự nhiên của nguyên tố được chỉ định.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ổn định", khi đề cập đến đồng vị, có nghĩa là đồng vị đó không được biết là bị phân rã phóng xạ tự phát. Các đồng vị ổn định bao gồm, nhưng không giới hạn, các đồng vị mà không có chế độ phân rã nào được xác định trong tài liệu của V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (Tháng một năm 1980).

Như được sử dụng ở đây trong bản mô tả này và yêu cầu bảo, "H" đề cập đến hydro và bao gồm đồng vị ổn định bất kỳ của hydro, cụ thể là ^{1}H và D. Trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, khi một nguyên tử được ký hiệu là "H", thì không có nỗ lực nào được thực hiện để làm giàu nguyên tử đó trong một đồng vị cụ thể của hydro, và do đó người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nguyên tử hydro như vậy có khả năng có mặt ở nồng độ xấp xỉ nồng độ phong phú tự nhiên của hydro.

Như được sử dụng ở đây, "^{1}H" đề cập đến proti. Trường hợp một nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được chỉ định là proti, thì proti có mặt ở vị trí xác định ở nồng độ ít nhất là nồng độ phong phú tự nhiên của proti.

Như được sử dụng ở đây, "D," "d," và "^{2}H" chỉ đơteri.

Theo một số phương pháp, các hợp chất theo sáng chế và các muối dược dụng của nó, bao gồm mỗi nguyên tử cấu thành ở mức xấp xỉ thành phần đồng vị phong phú tự nhiên của nguyên tố được chỉ định.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, và các muối dược dụng của nó, bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của đồng vị phổ biến nhất của nguyên tố được chỉ định (các hợp chất và muối "được đánh dấu đồng vị"). Các ví dụ về các đồng vị ổn định có bán trên thị trường và phù hợp với sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy và phospho, ví dụ ^{2}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, và ^{31}P, tương ứng.

Các hợp chất và muối được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng theo một số cách có lợi, bao gồm như thuốc chữa bệnh. Theo một số phương án, các hợp chất và muối được đánh dấu đồng vị là các hợp chất được đánh dấu đơteri (^{2}H). Các hợp chất và muối được đánh dấu đơteri (^{2}H) hữu ích về mặt điều trị với những lợi ích điều trị tiềm năng so với các hợp

chất không được đánh dấu ^2H. Nói chung, các hợp chất và muối được đánh dấu đơteri (^2H) có thể có độ ổn định chuyển hóa cao hơn so với các hợp chất và muối không được đánh dấu đồng vị do hiệu ứng đồng vị động học được mô tả dưới đây. Độ ổn định chuyển hóa cao hơn có nghĩa trực tiếp là thời gian bán hủy in vivo tăng lên hoặc liều lượng thấp hơn, mà trong hầu hết các trường hợp, sẽ là phương án được ưu tiên của sáng chế. Các hợp chất và muối được đánh dấu đồng vị có thể thường được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được nêu trong sơ đồ tổng hợp, các ví dụ và mô tả liên quan, thay thế chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị bằng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có.

Các hợp chất và muối được đánh dấu đơteri (^2H) có thể điều khiển tốc độ chuyển hóa oxy hóa của hợp chất bằng hiệu ứng đồng vị động học sơ cấp. Hiệu ứng đồng vị động học sơ cấp là sự thay đổi tốc độ của phản ứng hóa học xảy ra từ sự trao đổi các hạt nhân đồng vị, mà nguyên nhân là do sự thay đổi năng lượng ở trạng thái cơ bản của các liên kết cộng hóa trị tham gia phản ứng. Việc trao đổi đồng vị nặng hơn thường dẫn đến việc giảm năng lượng ở trạng thái cơ bản cho liên kết hóa học và do đó làm giảm sự đứt gãy liên kết giới hạn bởi tốc độ. Nếu sự đứt gãy liên kết xảy ra trong hoặc gần khu vực điểm yên ngựa dọc theo tọa độ của phản ứng đa sản phẩm, thì tỷ lệ phân phối sản phẩm có thể bị thay đổi đáng kể. Ví dụ, nếu đơteri được liên kết với nguyên tử cacbon ở vị trí không thể trao đổi, sự khác biệt về tốc độ k_H/k_D = 2-7 là điển hình. Để thảo luận thêm, xem tài liệu của S. L. Harbeson và R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Nồng độ của đồng vị (ví dụ, đơteri) được đưa vào tại một vị trí nhất định của hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "hệ số làm giàu đồng vị", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là tỷ lệ giữa độ phong phú của đồng vị tại một vị trí nhất định trong hợp chất (hoặc muối) được đánh dấu đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị.

Khi nguyên tử trong hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được chỉ định là đơteri, hợp chất (hoặc muối) này có hệ số làm giàu đồng vị cho nguyên tử này ít nhất là 3000 (đưa vào ~45% đơteri). Theo một số phương án, hệ số làm giàu đồng vị là ít nhất 3500 (đưa vào ~52,5% đơteri), ít nhất 4000 (đưa vào ~60% đơteri), ít nhất 4500 (đưa vào ~67,5% đơteri), ít nhất 5000 (đưa vào ~75% đơteri), ít nhất 5500 (đưa vào ~82,5% đơteri), ít nhất 6000 (đưa vào ~90% đơteri), ít nhất 6333,3 (đưa vào ~95% đơteri), ít nhất 6466,7

(đưa vào ~97% đơteri), ít nhất 6600 (đưa vào ~99% đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (đưa vào ~99,5% đơteri).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N. Theo các phương án khác, X^{2a} là C-R^{2a}. Theo một số phương án, R^{2a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{2a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc F. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F. Theo một số phương án, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là C-R^{4a}; và R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là N. Theo các phương án khác, X^{5a} là C-R^{5a}. Theo một số phương án, R^{5a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

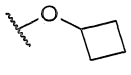
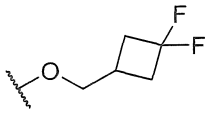
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là N. Theo các phương án khác, X^{6a} là C-R^{6a}. Theo một số phương án, R^{6a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{6a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là H. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là -L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  . Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là N. Theo các phương án khác, X^{3c} là C-R^{3c}. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là C-R^{3c}; và R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là N. Theo các phương án khác, X^{4c} là C-R^{4c}. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, CHF_2, CF_3, hoặc F. Theo một số phương án, X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là C-R^{4c}; và R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là N. Theo các phương án khác, X^{5c} là C-R^{5c}. Theo các phương án khác, R^{5c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{5c} là H, D, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là C-R^{5c}; và R^{5c} là H.

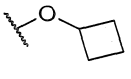
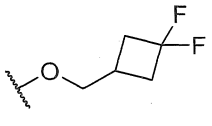
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6c} là N. Theo các phương án khác, X^{6c} là C-R^{6c}. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc F. Theo một số phương án, X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H,

C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H hoặc halo; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H hoặc halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3; R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  ; X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl; X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F; X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl; và X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo,

hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

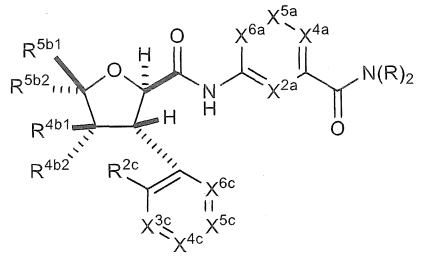
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy

hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A)



I-A ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{2a};

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

X^{5a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{5a};

X^{6a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{6a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, và R^{6a} mỗi nhóm độc lập là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là N hoặc C-R^{3c};

X^{4c} là N hoặc C-R^{4c};

X^{5c} là N hoặc C-R^{5c};

X^{6c} là N hoặc C-R^{6c};

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo;

L^1 là liên kết hoặc O;

L^2 là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{6c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số các nhóm X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, và X^{6a} là N hoặc N^+-O^-; và

với điều kiện là không nhiều hơn một trong số các nhóm X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, và X^{6c} là N.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; X^{5a} là C-R^{5a}; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{3c} là C-R^{3c}; X^{4c} là C-R^{4c}; X^{5c} là C-R^{5c}; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N. Theo các phương án khác, X^{2a} là C-R^{2a}. Theo một số phương án, R^{2a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{2a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc F. Theo các phương án khác, X^{4a}

là C-F. Theo một số phương án, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là C-R^{4a}; và R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là N. Theo các phương án khác, X^{5a} là C-R^{5a}. Theo một số phương án, R^{5a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H.

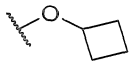
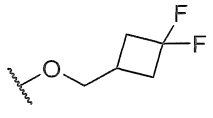
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là N. Theo các phương án khác, X^{6a} là C-R^{6a}. Theo một số phương án, R^{6a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{6a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl,

và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $–L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là H. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là -L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  . Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là N. Theo các phương án khác, X^{3c} là C-R^{3c}. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là C-R^{3c}; và R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là N. Theo các phương án khác, X^{4c} là C-R^{4c}. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, CHF_2, CF_3, hoặc F. Theo một số phương án, X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là C-R^{4c}; và R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là N. Theo các phương án khác, X^{5c} là C-R^{5c}. Theo các phương án khác, R^{5c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{5c} là H, D, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là C-R^{5c}; và R^{5c} là H.

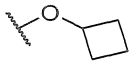
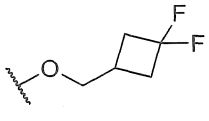
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6c} là N. Theo các phương án khác, X^{6c} là C-R^{6c}. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc F. Theo một số phương án, X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc –L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H hoặc halo; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H hoặc halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl; R^{5b1}

và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3; R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  ; X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl; X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F; X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl; và X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6

alkyl; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

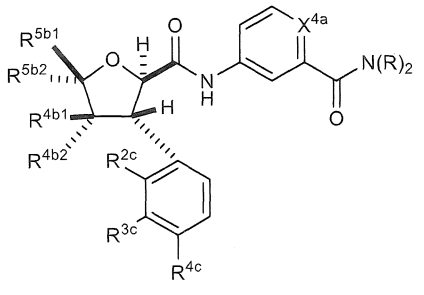
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1)



I-A-1

,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{4a} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy.

Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

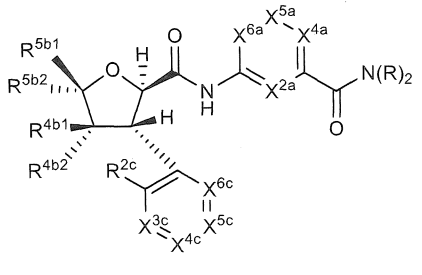
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-A-1) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B)



I-B ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{2a};

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

X^{5a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{5a};

X^{6a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{6a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, và R^{6a} mỗi nhóm độc lập là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là N hoặc C-R^{3c};

X^{4c} là N hoặc C-R^{4c};

X^{5c} là N hoặc C-R^{5c};

X^{6c} là N hoặc C-R^{6c};

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc –L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo;

L^1 là liên kết hoặc O;

L^2 là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{6c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số các nhóm X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, và X^{6a} là N hoặc N^+-O^-; và

với điều kiện là không nhiều hơn một trong số các nhóm X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, và X^{6c} là N. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; X^{5a} là C-R^{5a}; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{3c} là C-R^{3c}; X^{4c} là C-R^{4c}; X^{5c} là C-R^{5c}; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N. Theo các phương án khác, X^{2a} là C-R^{2a}. Theo một số phương án, R^{2a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{2a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc F. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F. Theo một số phương án, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là C-R^{4a}; và R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là N. Theo các phương án khác, X^{5a} là C-R^{5a}. Theo một số phương án, R^{5a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

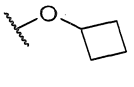
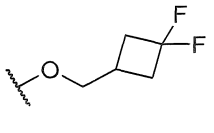
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là N. Theo các phương án khác, X^{6a} là C-R^{6a}. Theo một số phương án, R^{6a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{6a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là H. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là -L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  . Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là N. Theo các phương án khác, X^{3c} là C-R^{3c}. Theo các phương

án khác, R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là C-R^{3c}; và R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là N. Theo các phương án khác, X^{4c} là C-R^{4c}. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, CHF_2, CF_3, hoặc F. Theo một số phương án, X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là C-R^{4c}; và R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là N. Theo các phương án khác, X^{5c} là C-R^{5c}. Theo các phương án khác, R^{5c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{5c} là H, D, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là C-R^{5c}; và R^{5c} là H.

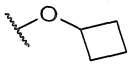
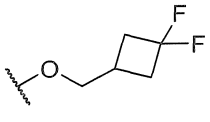
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6c} là N. Theo các phương án khác, X^{6c} là C-R^{6c}. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc F. Theo một số phương án, X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IB), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6

alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H hoặc halo; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H hoặc halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3; R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  ; X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl; X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F; X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl; và X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

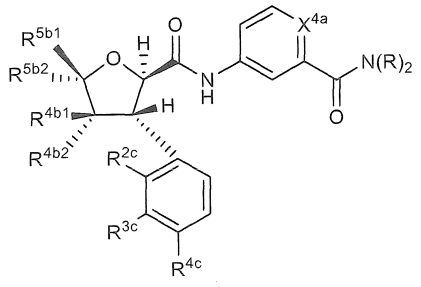
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1)



I-B-1 ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{4a} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

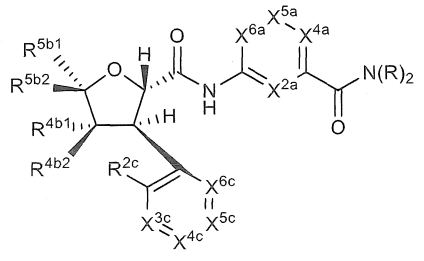
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-B-1) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C)



I-C ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{2a};

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

X^{5a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{5a};

X^{6a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{6a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, và R^{6a} mỗi nhóm độc lập là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là N hoặc C-R^{3c};

X^{4c} là N hoặc C-R^{4c};

X^{5c} là N hoặc C-R^{5c};

X^{6c} là N hoặc C-R^{6c};

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo;

L^1 là liên kết hoặc O;

L^2 là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{6c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số các nhóm X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, và X^{6a} là N hoặc N^+-O^-; và

với điều kiện là không nhiều hơn một trong số các nhóm X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, và X^{6c} là N.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; X^{5a} là C-R^{5a}; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{3c} là C-R^{3c}; X^{4c} là C-R^{4c}; X^{5c} là C-R^{5c}; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N. Theo các phương án khác, X^{2a} là C-R^{2a}. Theo một số phương án, R^{2a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{2a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{4a} là H hoặc F. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F. Theo một số phương án, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là C-R^{4a}; và R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là N. Theo các phương án khác, X^{5a} là C-R^{5a}. Theo một số phương án, R^{5a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

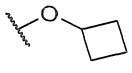
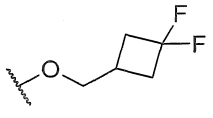
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là N. Theo các phương án khác, X^{6a} là C-R^{6a}. Theo một số phương án, R^{6a} là H, D, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{6a} là H, D, F, hoặc CH_3. Theo một số phương án, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo. Theo các phương án khác, X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc $-L^1$-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là H. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là -L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các phương án khác, R^{2c} là H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  , hoặc  . Theo các phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là N. Theo các phương án khác, X^{3c} là C-R^{3c}. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là C-R^{3c}; và R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là N. Theo các phương án khác, X^{4c} là C-R^{4c}. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{4c} là H, CHF_2, CF_3, hoặc F. Theo một số phương án, X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là C-R^{4c}; và R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là N. Theo các phương án khác, X^{5c} là C-R^{5c}. Theo các phương

án khác, R^{5c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{5c} là H, D, hoặc Cl. Theo một số phương án, X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là C-R^{5c}; và R^{5c} là H.

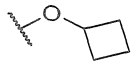
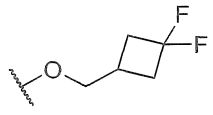
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6c} là N. Theo các phương án khác, X^{6c} là C-R^{6c}. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc halo. Theo các phương án khác, R^{6c} là H hoặc F. Theo một số phương án, X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-halo; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 alkyl), hoặc C-halo; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc –L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H hoặc halo; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H hoặc halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{4a} là N, N^+-O^-, C-H, hoặc C-F; X^{5a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; X^{6a} là N, C-H, C-D, C-CH_3, hoặc C-F; mỗi R là H hoặc CH_3; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, hoặc xyclopropyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, hoặc CF_3; R^{2c} là H, F, CH_3, CH=CH_2, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$,

$OCHF_2$,  , hoặc  ; X^{3c} là N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, hoặc C-Cl; X^{4c} là N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, hoặc C-F; X^{5c} là N, C-H, C-D, hoặc C-Cl; và X^{6c} là N, C-H, hoặc C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

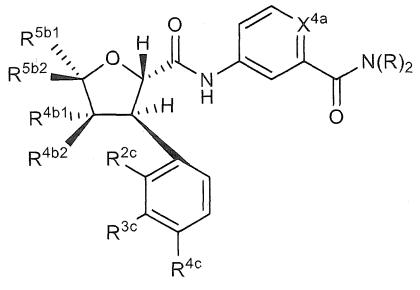
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; X^{2a} là C-R^{2a}; R^{2a} là H; X^{5a} là C-R^{5a}; R^{5a} là H; X^{6a} là C-R^{6a}; R^{6a} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; X^{3c} là C-R^{3c}; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; X^{4c} là C-R^{4c}; R^{4c} là halo; X^{5c} là C-R^{5c}; R^{5c} là H; X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1)



I-C-1 ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{4a} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N. Theo các phương án khác, X^{4a} là N^+-O^-. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-R^{4a}. Theo một số phương án, R^{4a} là halo. Theo các phương án khác, X^{4a} là C-F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H. Theo các phương án khác, mỗi R độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, $N(R)_2$ là $NHCH_3$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4a} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H. Theo các phương án khác, R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3. Theo các phương án khác, R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 alkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là C_1-C_6 haloalkoxy. Theo các phương án khác, R^{2c} là OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, hoặc $OCHF_2$. Theo các

phương án khác, R^{2c} là OH. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCD_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là OCH_2CH_3. Theo các phương án khác, R^{2c} là $OCHF_2$.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là halo. Theo các phương án khác, R^{3c} là C_1-C_6 alkyl. Theo các phương án khác, R^{3c} là H, F, Cl, hoặc CH_3. Theo các phương án khác, R^{3c} là H. Theo các phương án khác, R^{3c} là F. Theo các phương án khác, R^{3c} là Cl. Theo các phương án khác, R^{3c} là CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4c} là halo. Theo các phương án khác, R^{4c} là F.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H hoặc CH_3; R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl; R^{4b2} là H; R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{5b1} là C_1-

C_6 haloalkyl; R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H; R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CH_3; R^{5b2} là CF_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

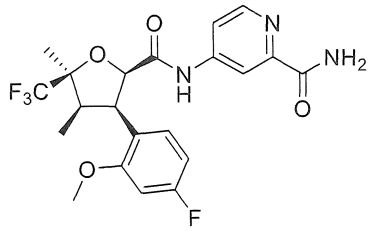
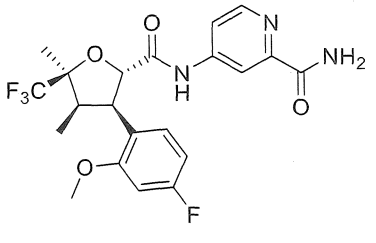
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là CH_3; R^{4b2} là H; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

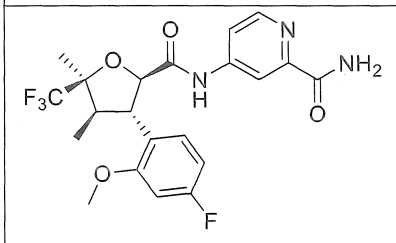
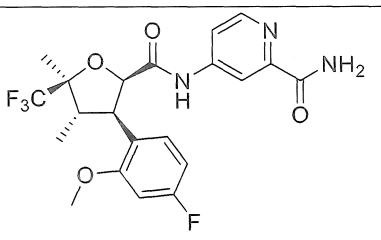
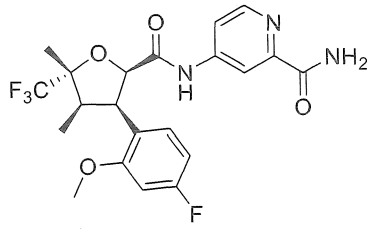
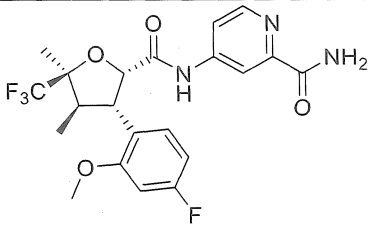
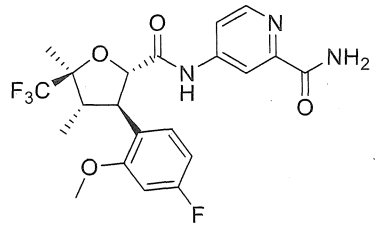
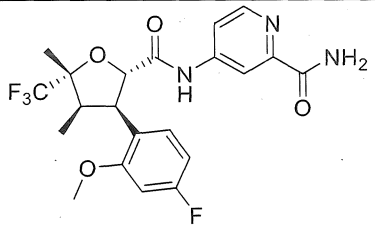
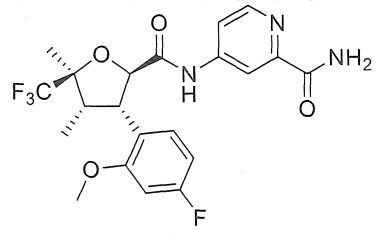
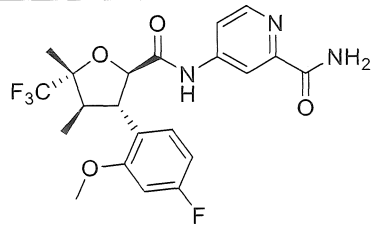
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N; mỗi R là H; R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3; R^{5b1} là CF_3; R^{5b2} là CH_3; R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy; R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl; và R^{4c} là halo.

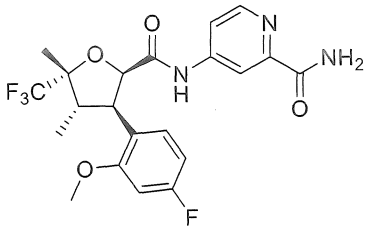
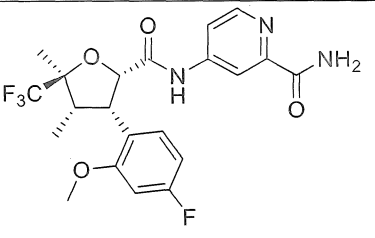
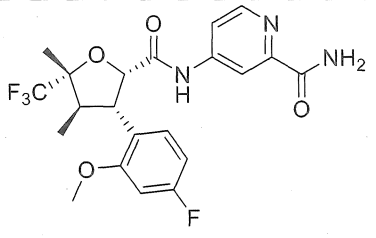
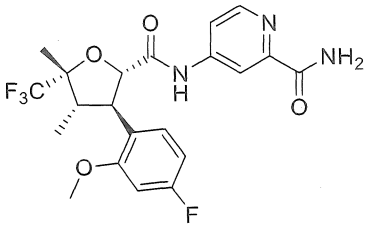
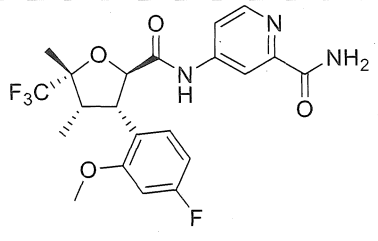
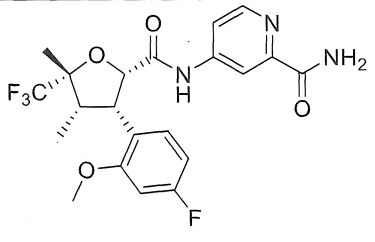
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-C-1) (bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên của nó), tức là, hợp chất này không ở dạng muối.

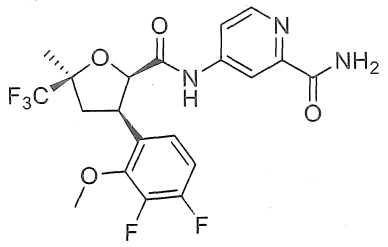
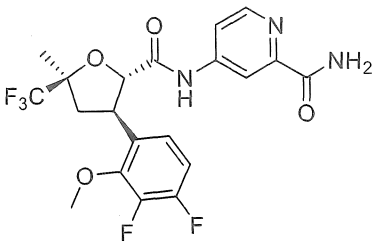
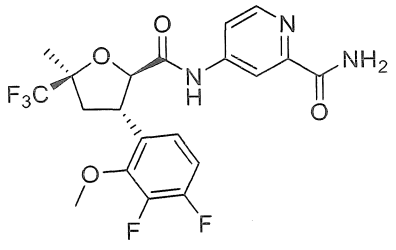
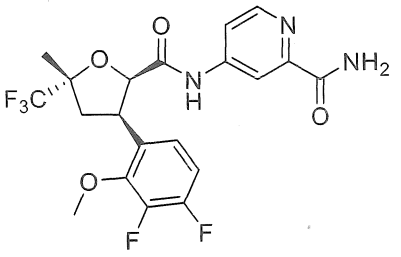
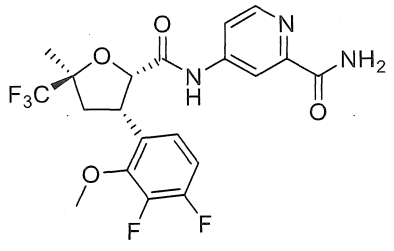
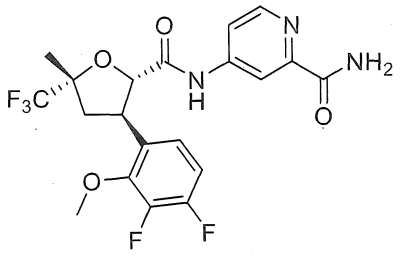
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng A hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng A không ở dạng muối.

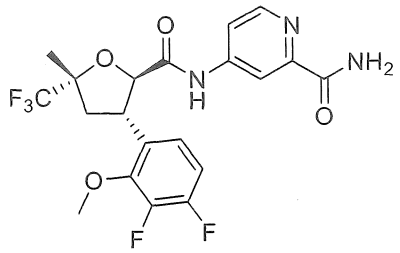
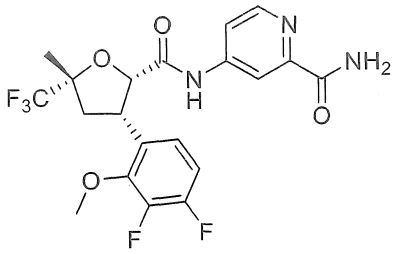
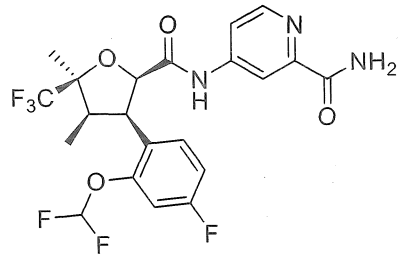
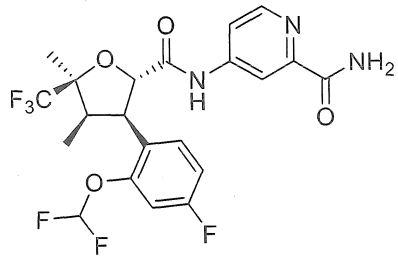
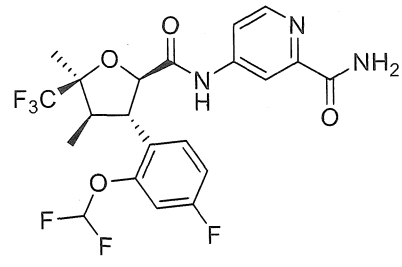
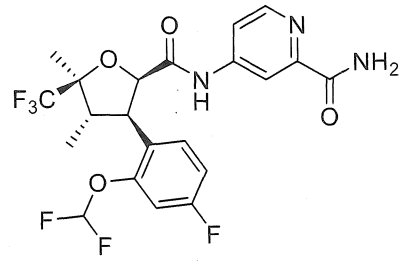
Bảng A. Các cấu trúc và tên của hợp chất.

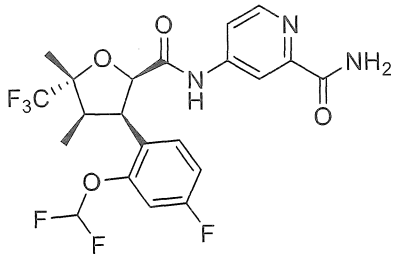
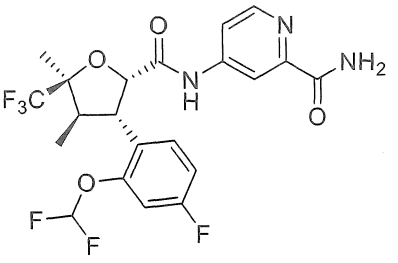
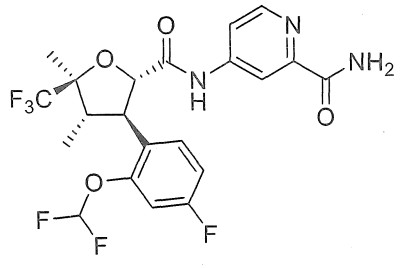
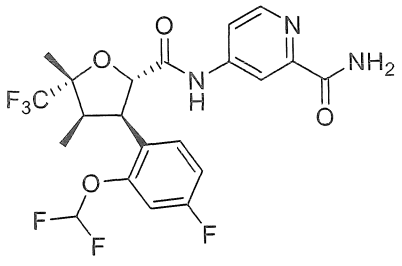
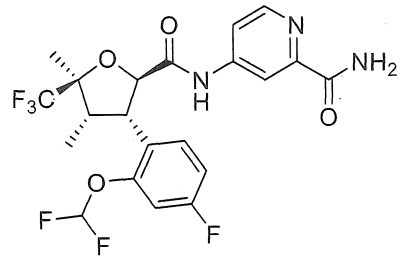
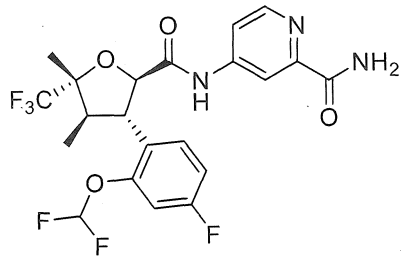
	
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-	4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-

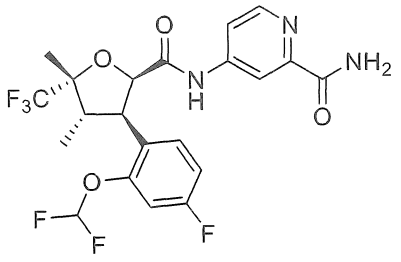
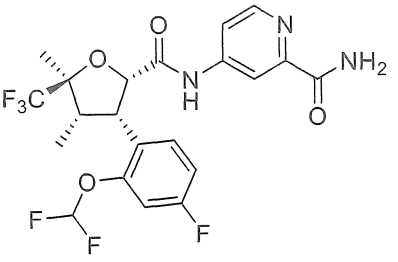
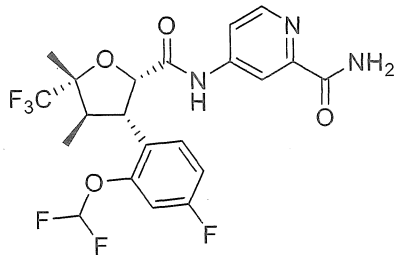
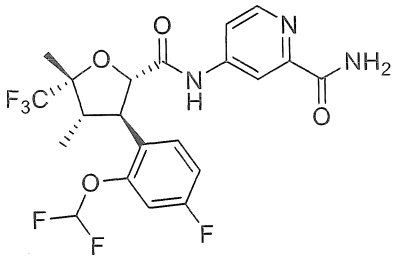
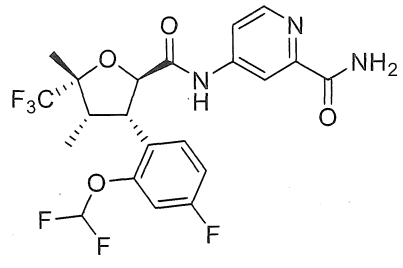
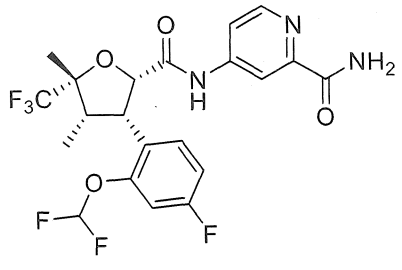
(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
	
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
	
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
	
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
	

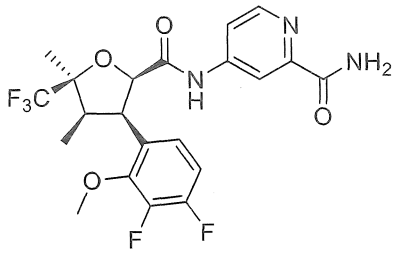
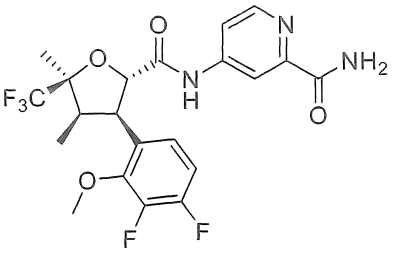
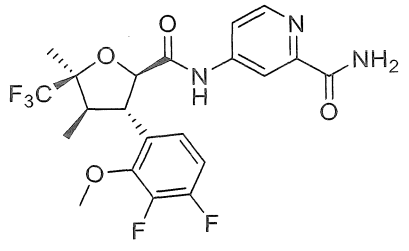
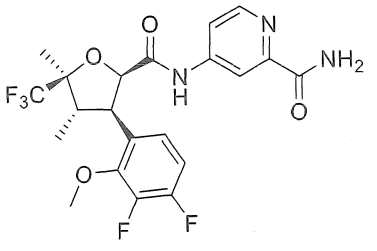
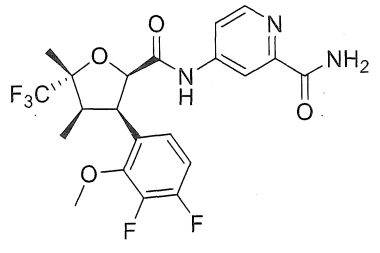
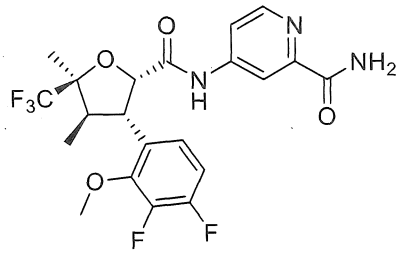
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

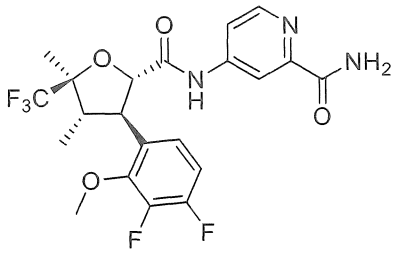
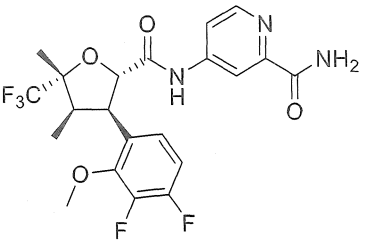
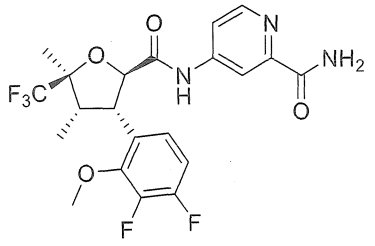
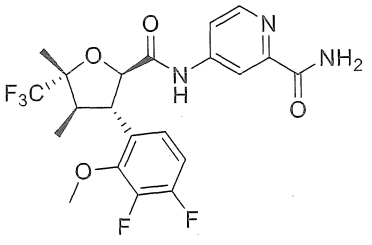
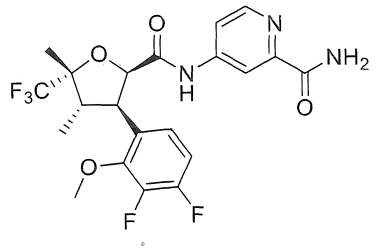
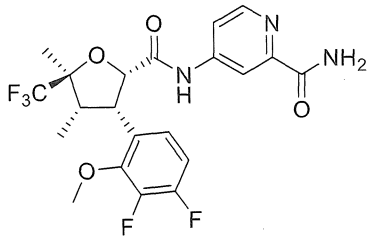
 4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

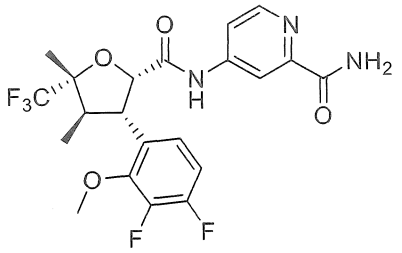
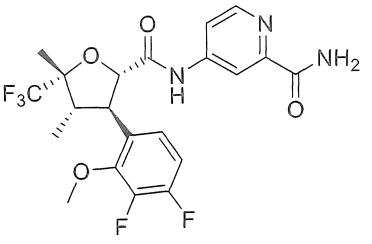
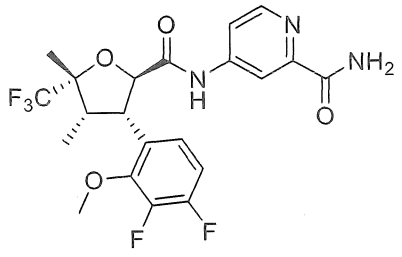
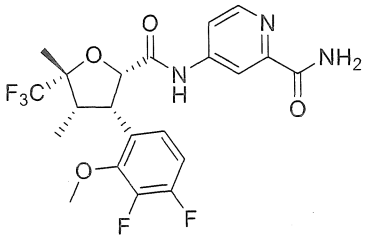
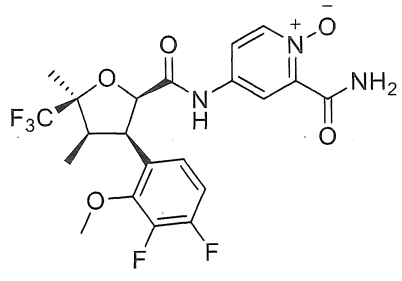
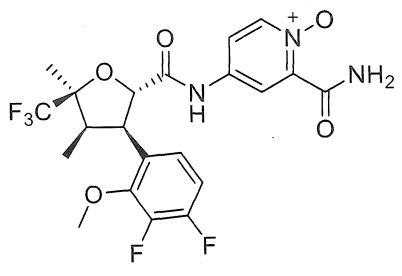
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

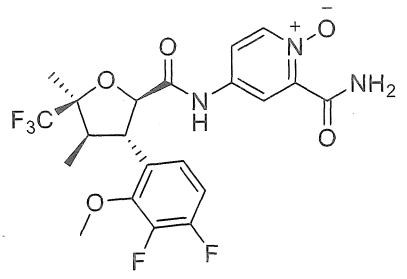
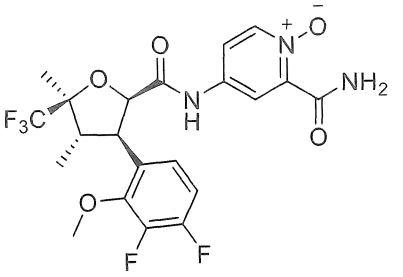
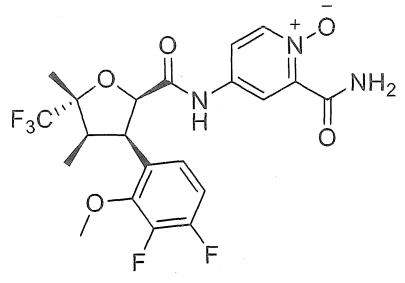
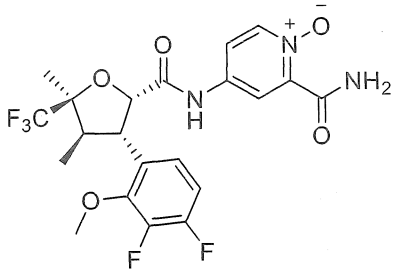
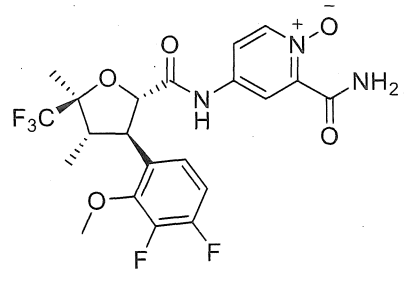
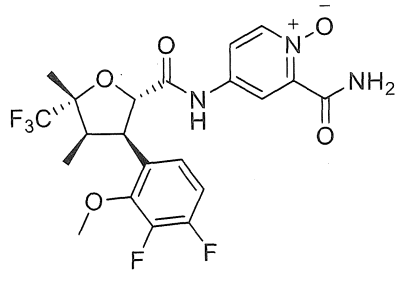
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

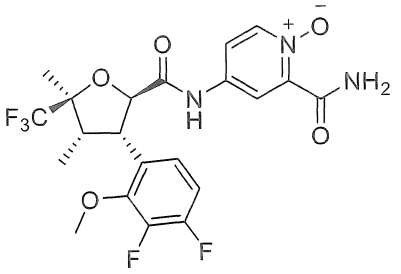
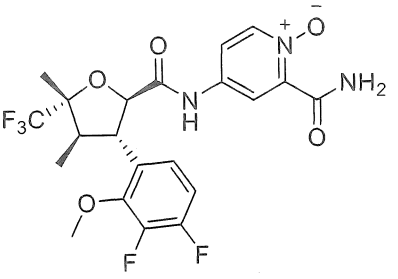
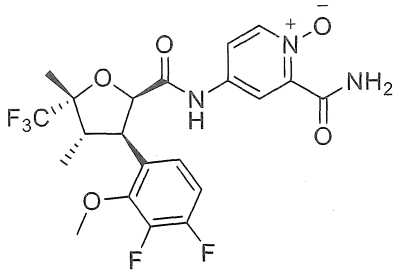
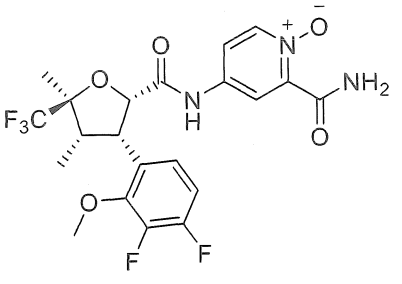
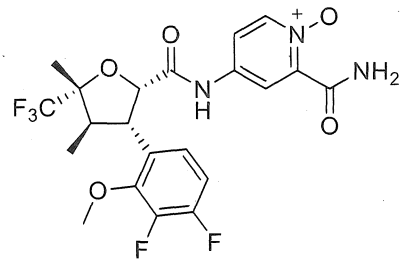
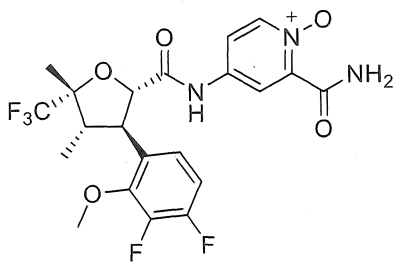
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

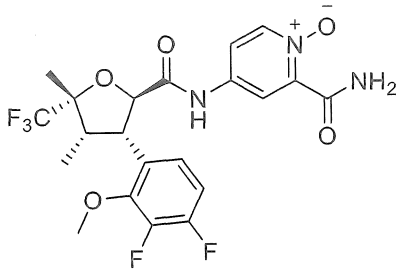
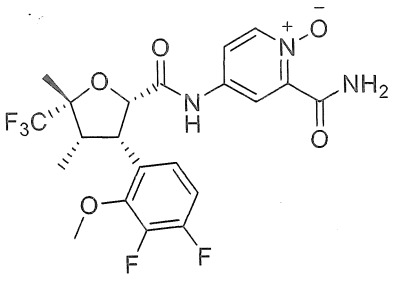
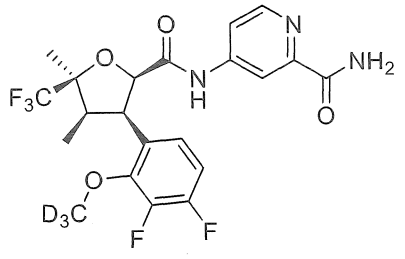
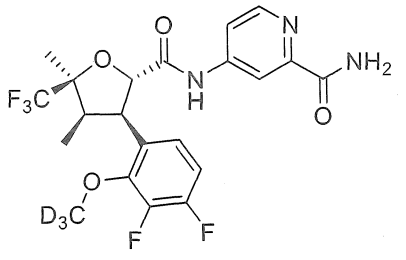
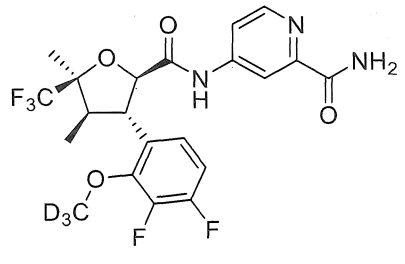
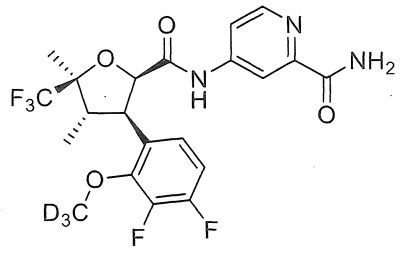
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

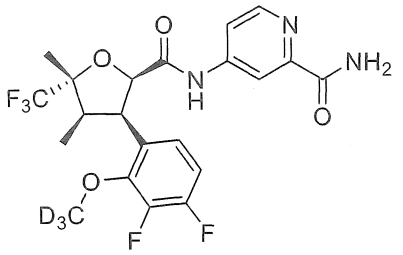
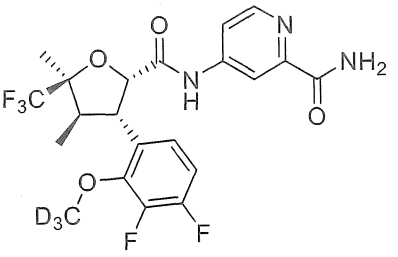
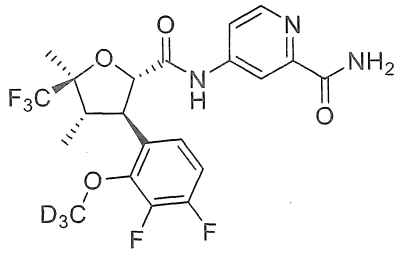
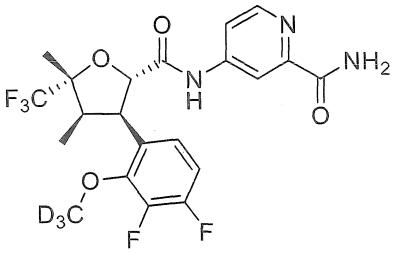
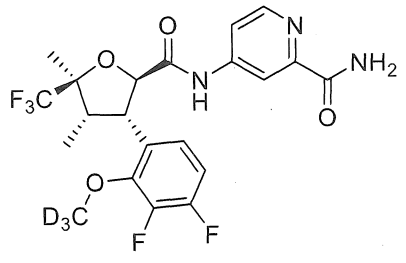
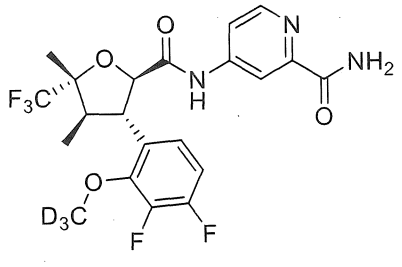
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

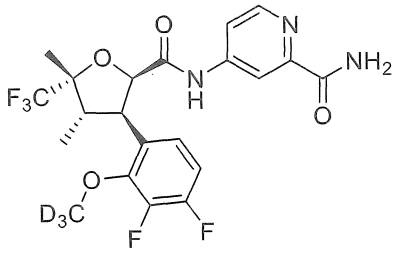
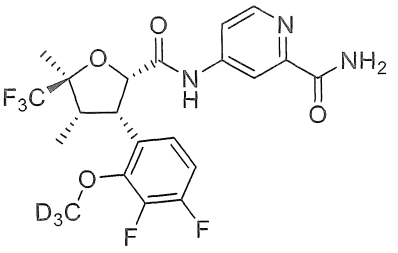
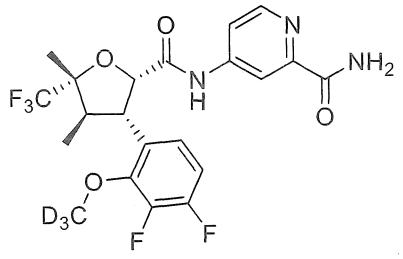
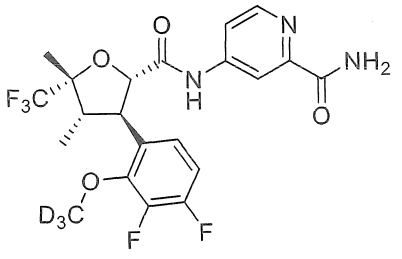
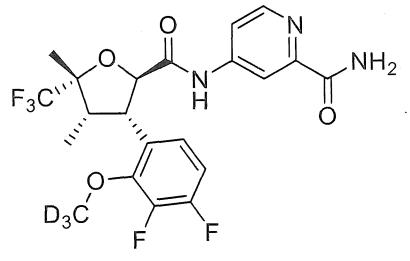
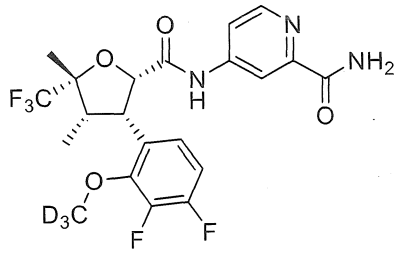
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

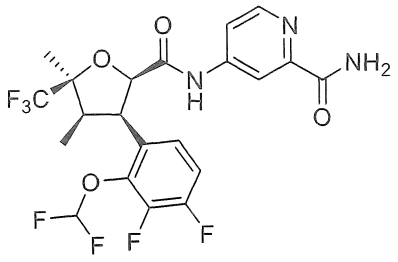
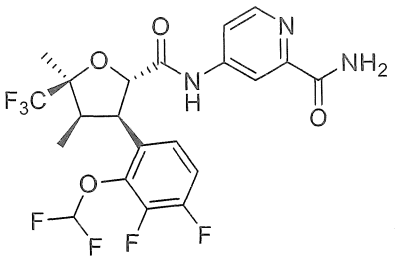
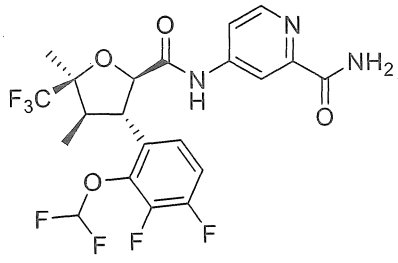
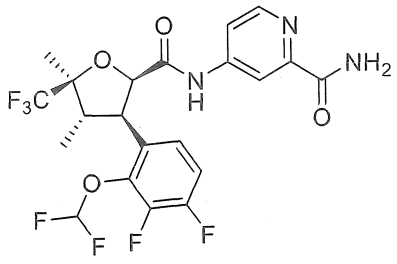
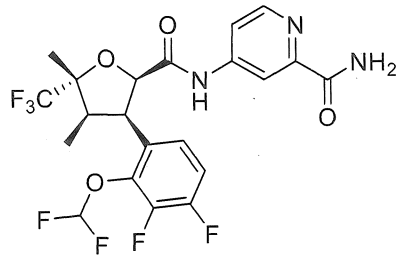
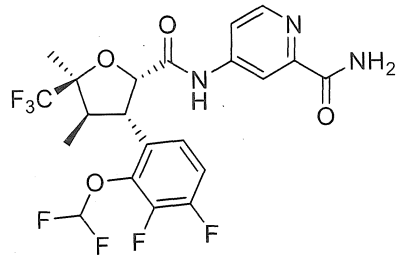
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

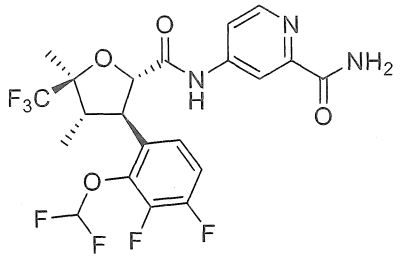
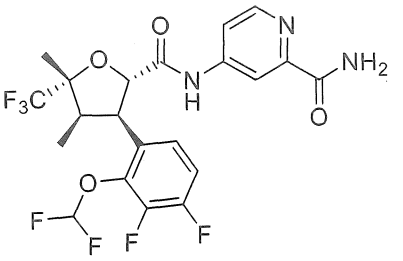
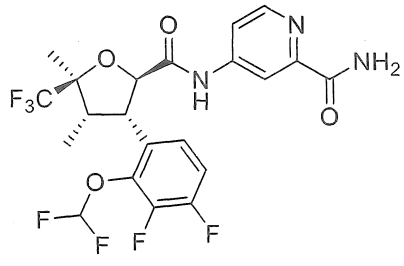
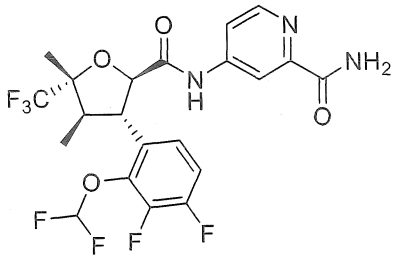
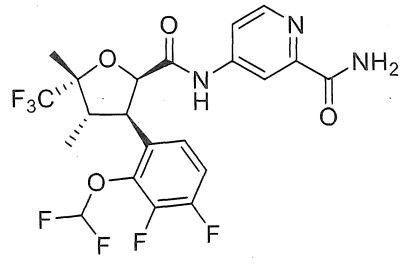
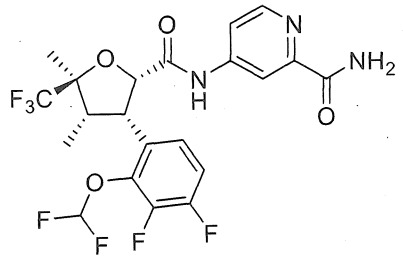
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

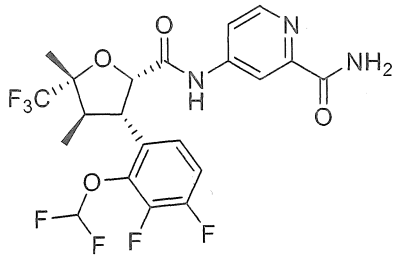
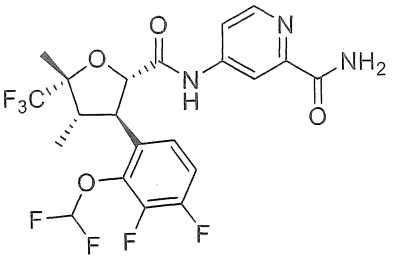
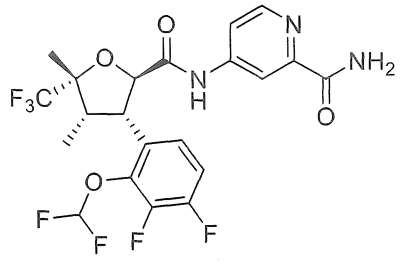
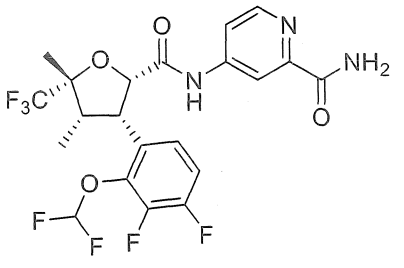
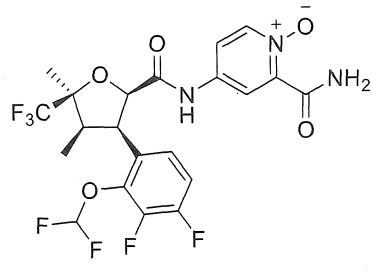
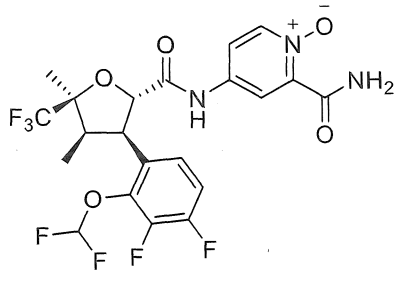
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

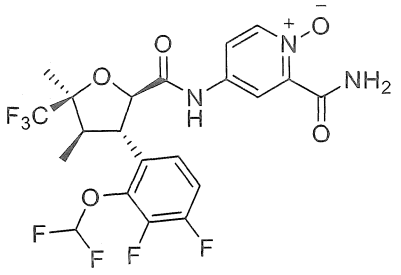
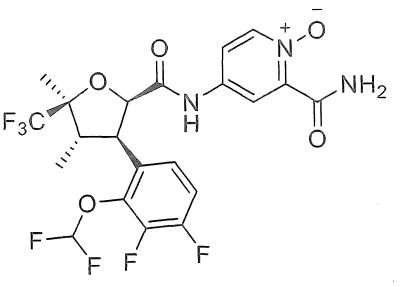
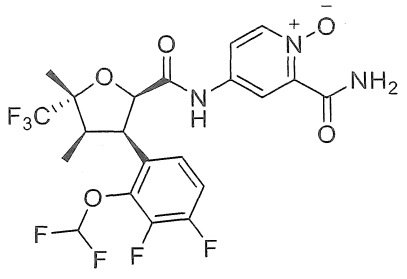
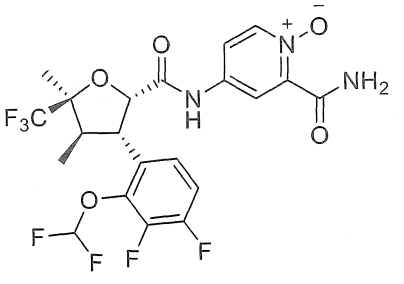
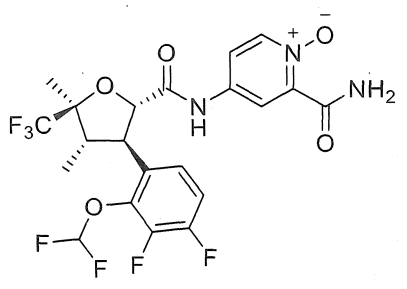
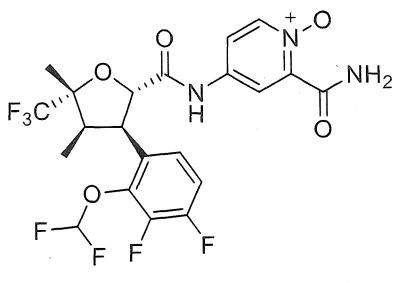
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

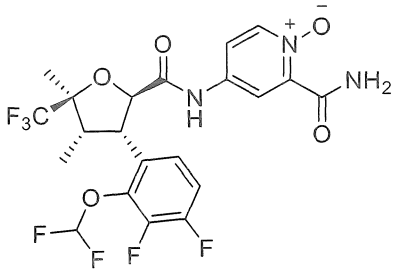
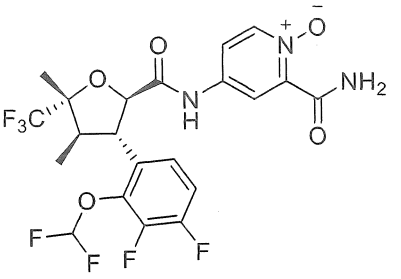
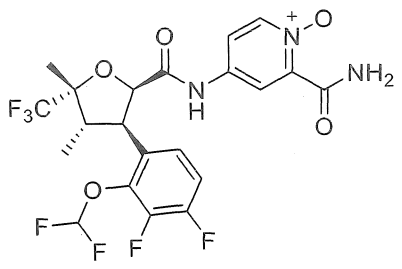
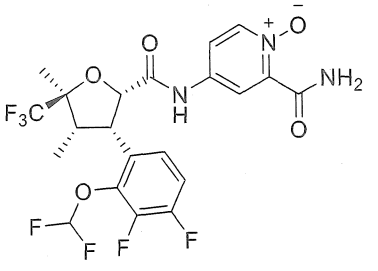
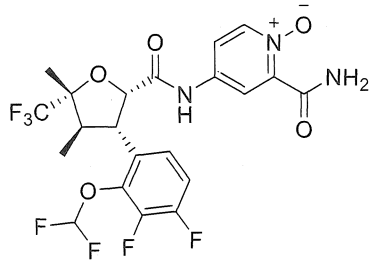
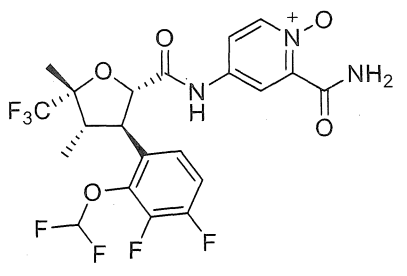
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

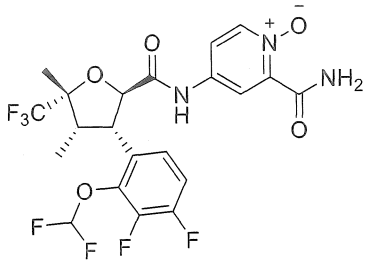
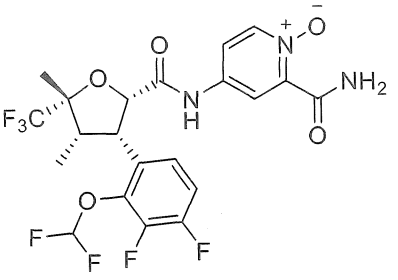
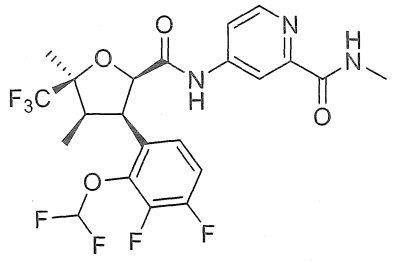
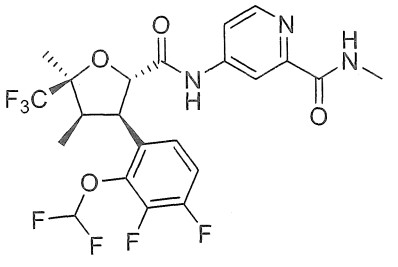
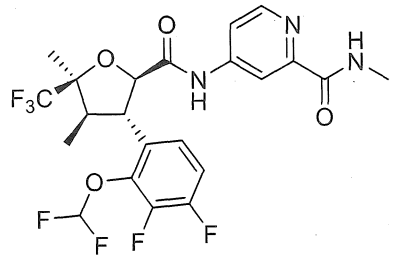
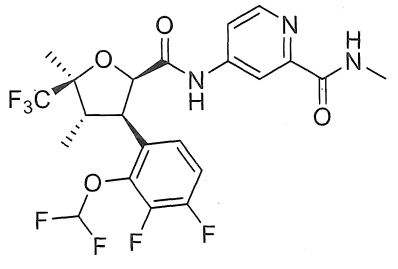
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

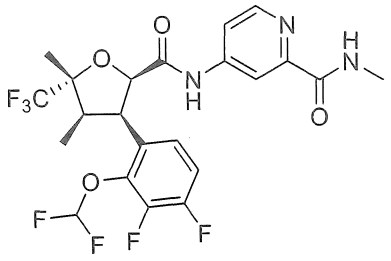
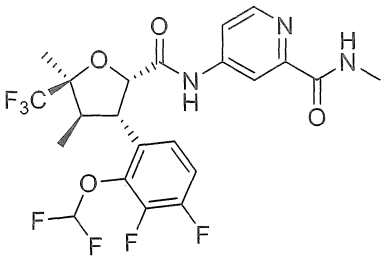
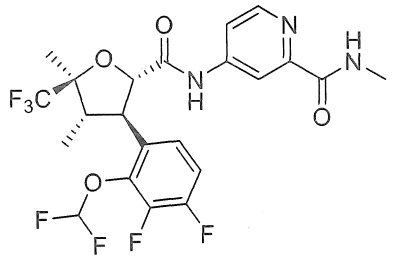
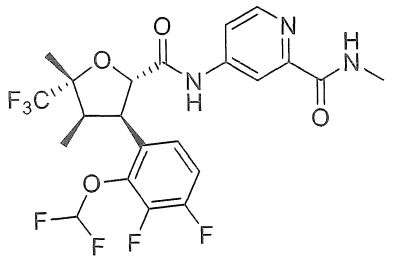
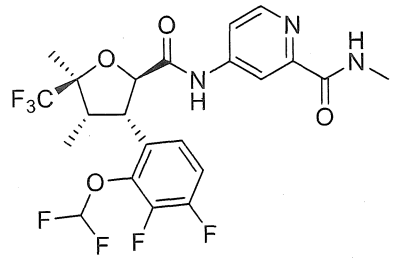
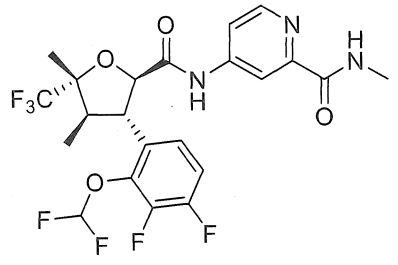
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

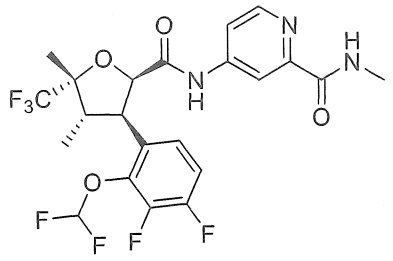
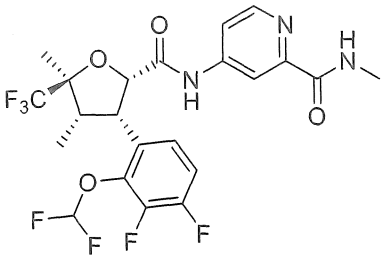
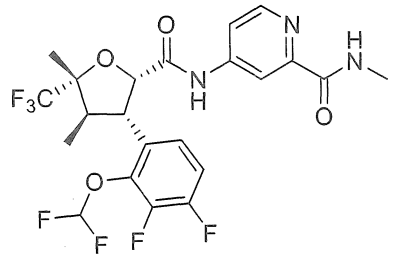
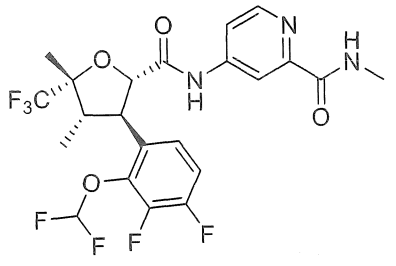
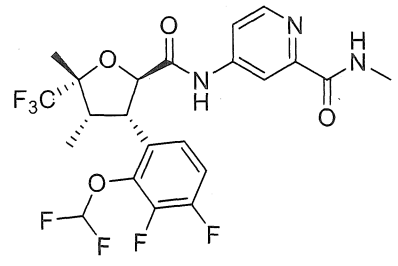
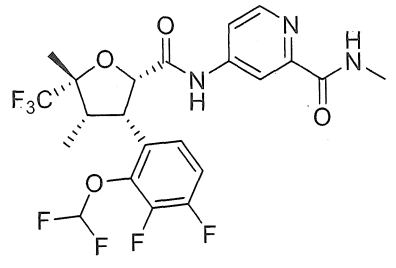
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

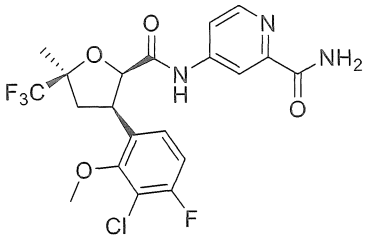
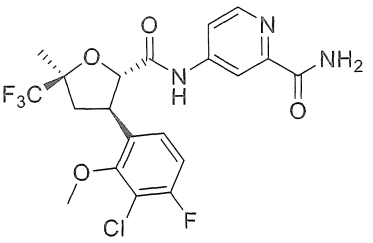
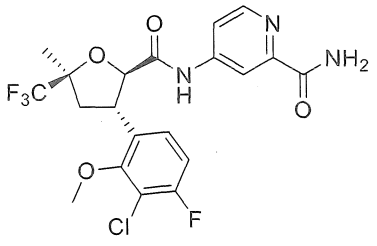
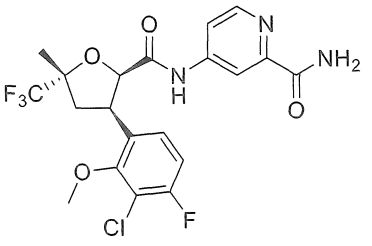
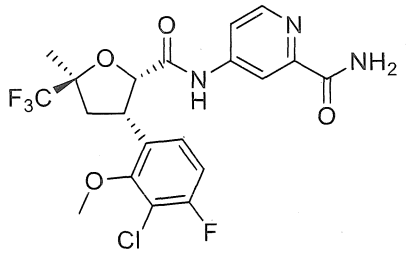
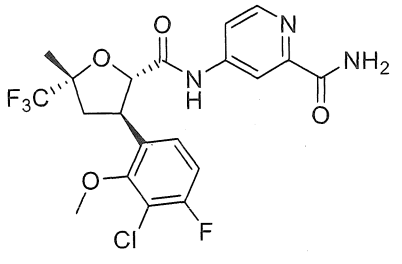
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

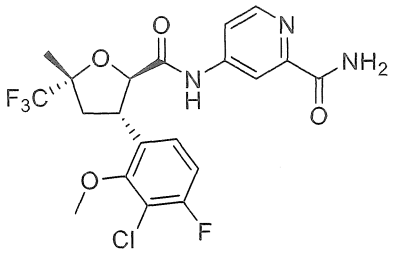
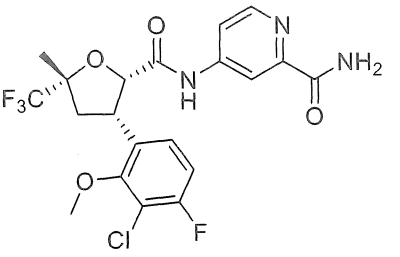
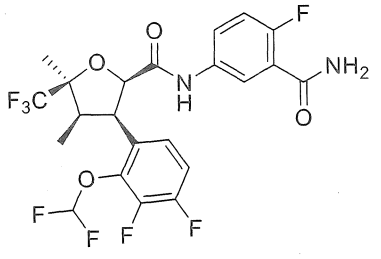
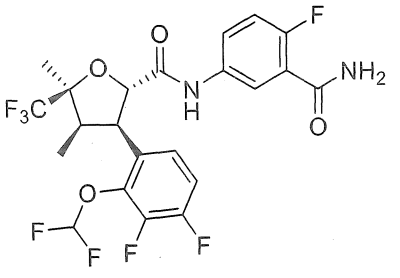
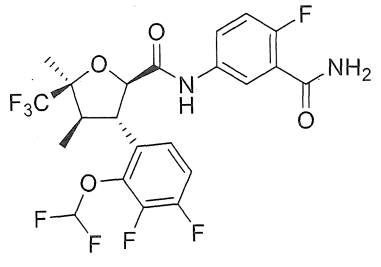
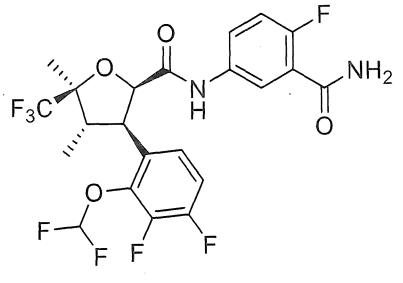
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

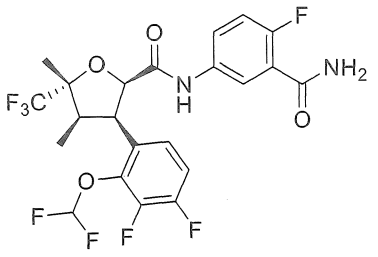
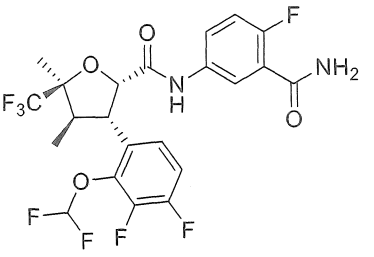
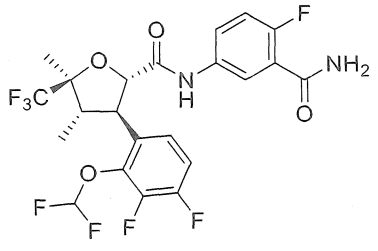
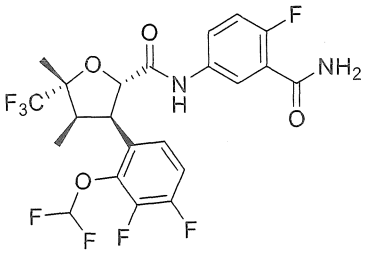
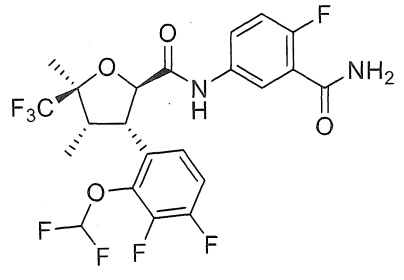
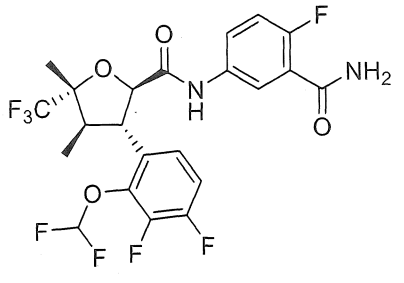
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit

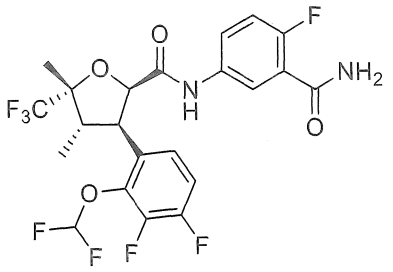
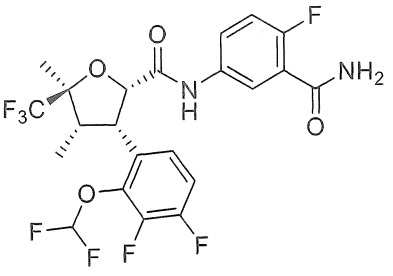
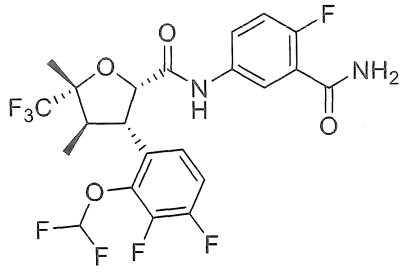
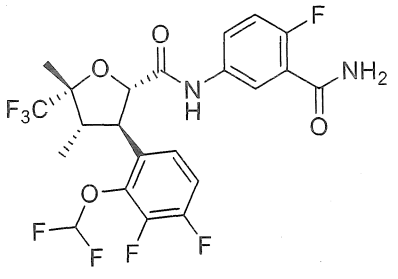
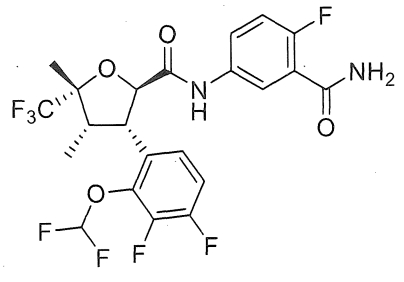
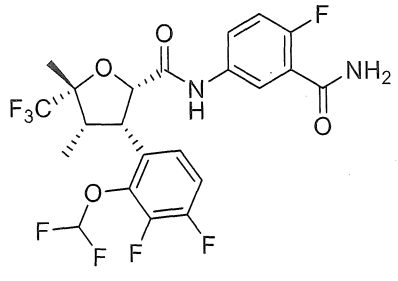
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit

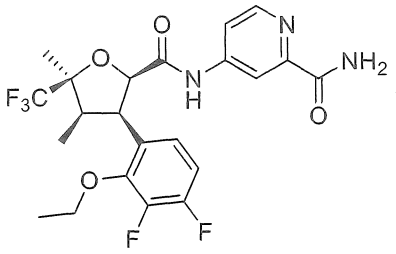
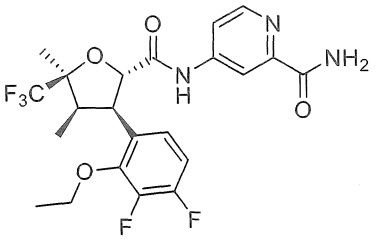
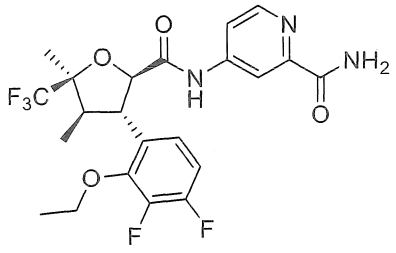
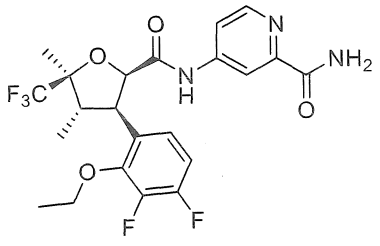
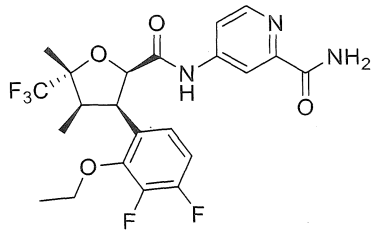
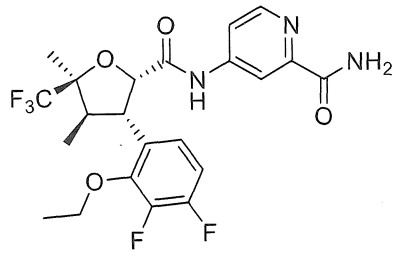
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit

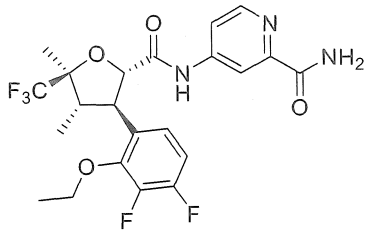
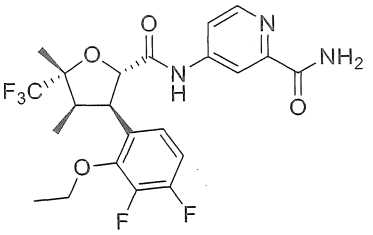
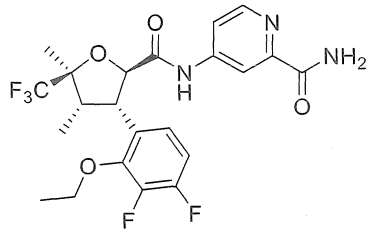
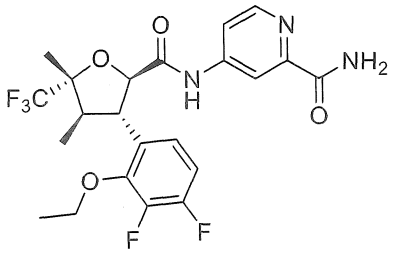
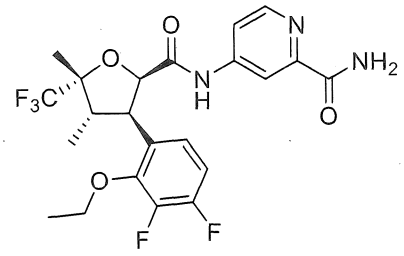
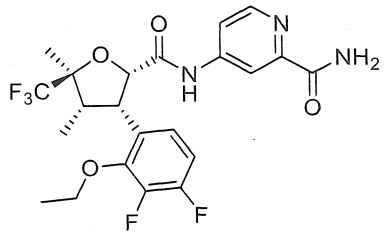
 4-((2R,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

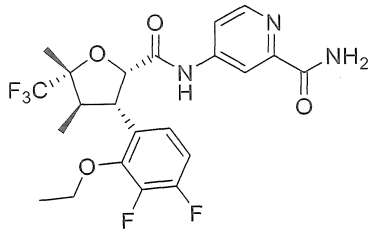
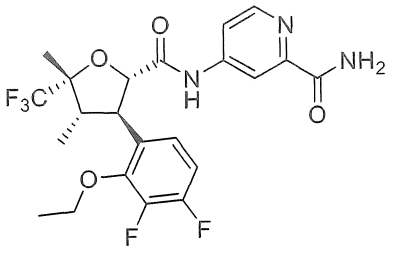
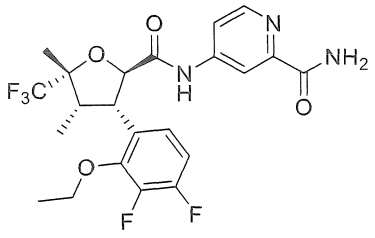
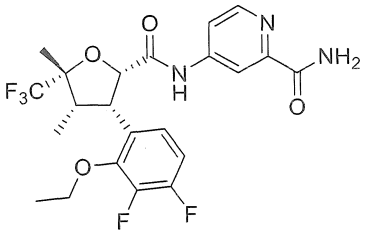
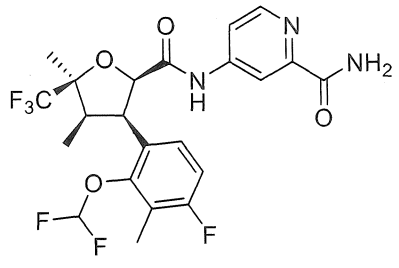
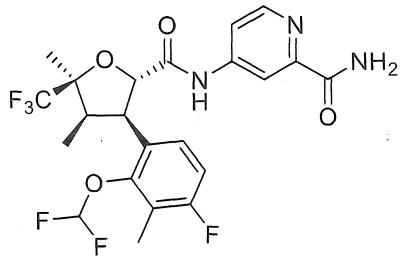
 4-((2R,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 (2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

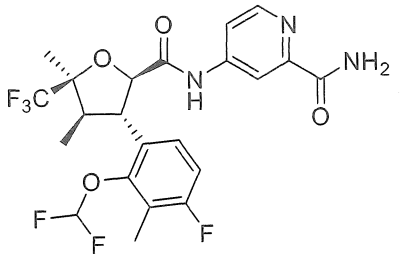
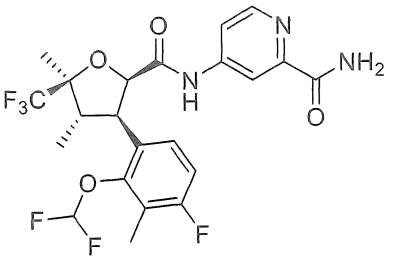
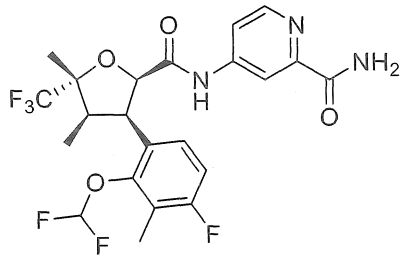
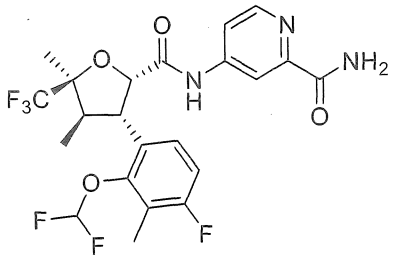
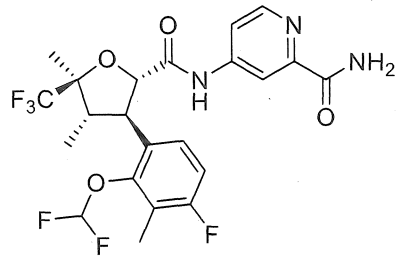
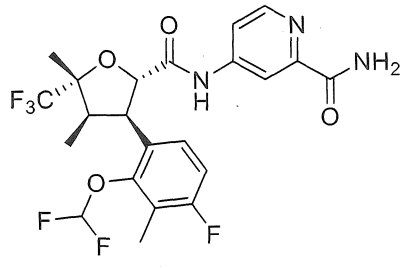
 (2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

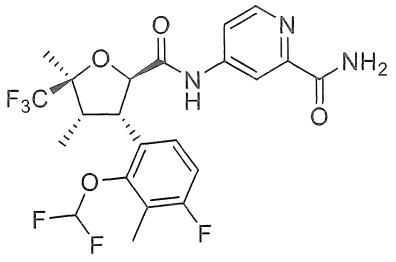
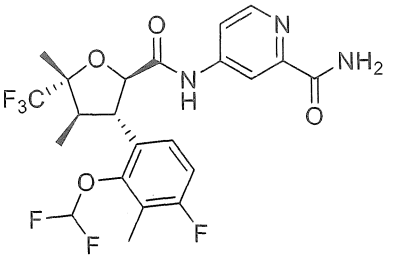
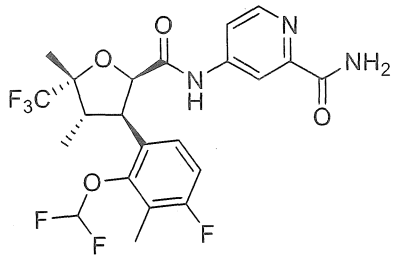
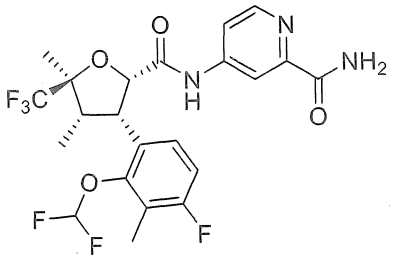
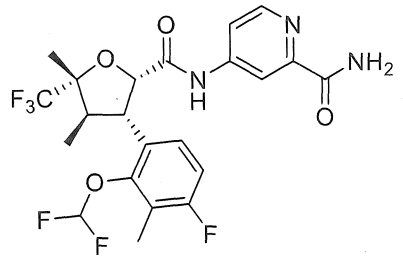
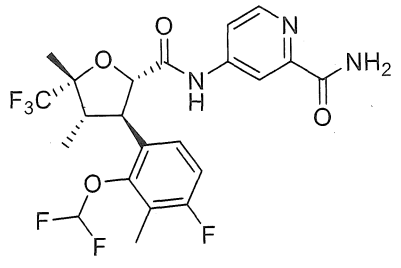
 (2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

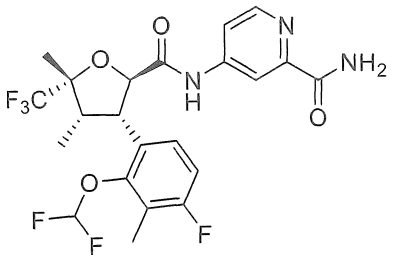
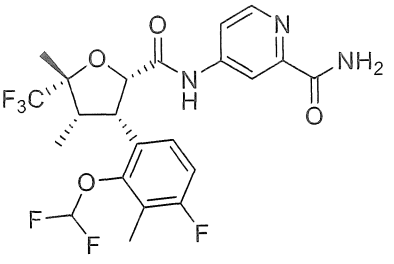
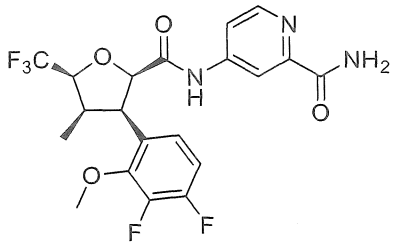
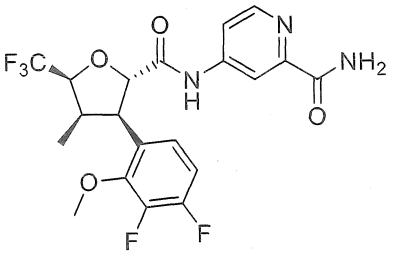
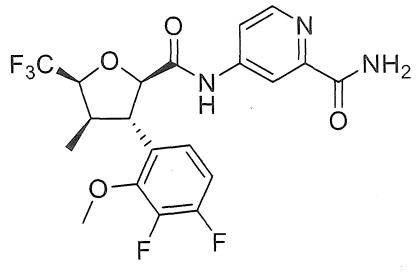
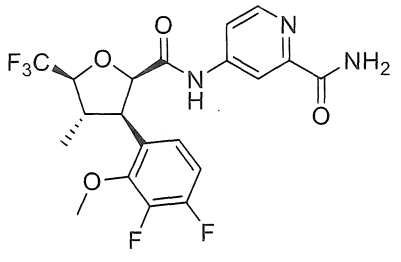
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

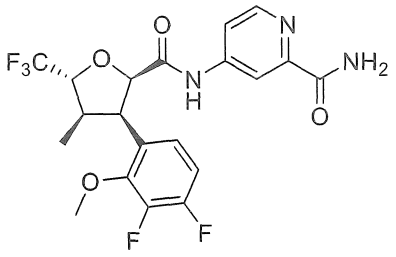
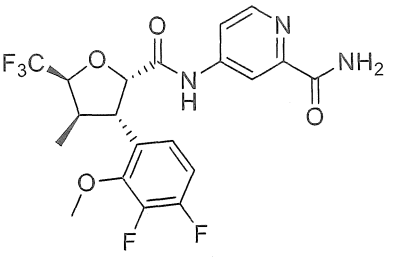
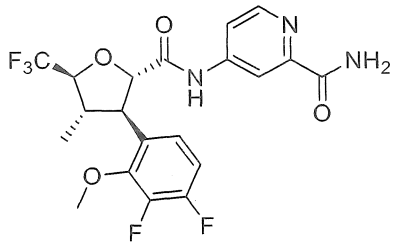
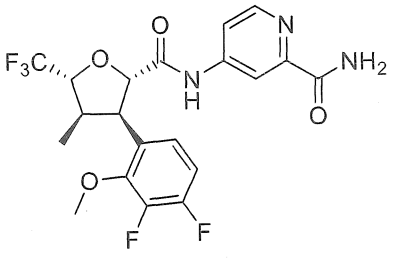
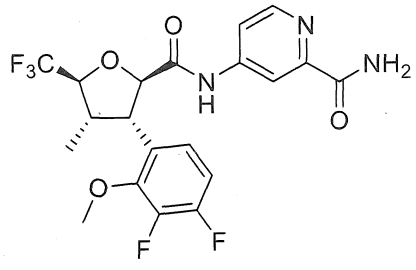
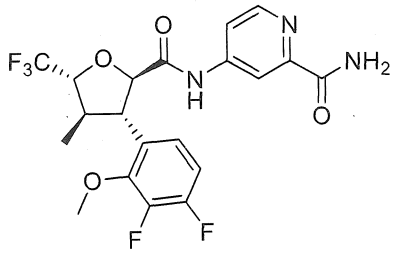
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

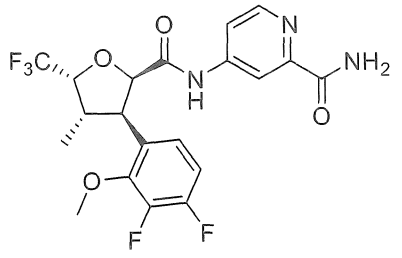
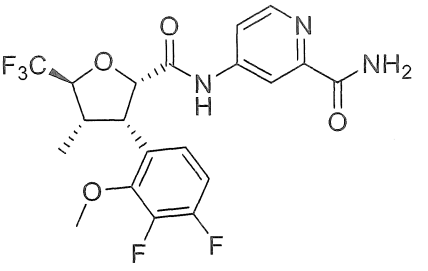
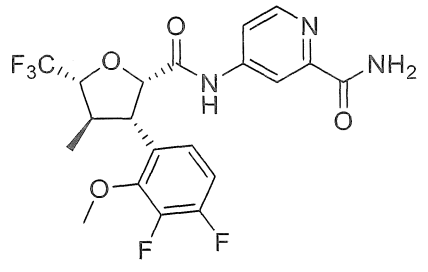
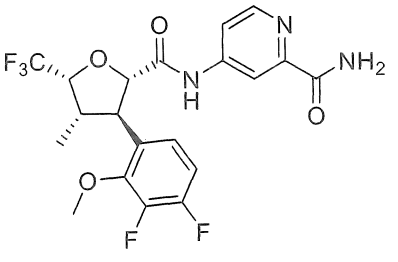
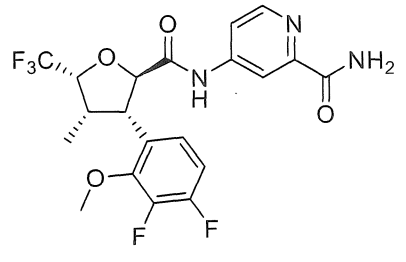
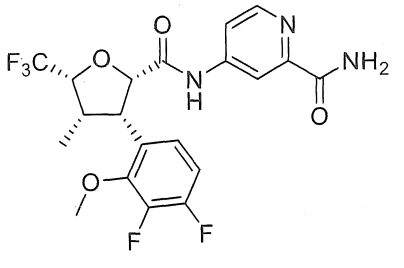
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

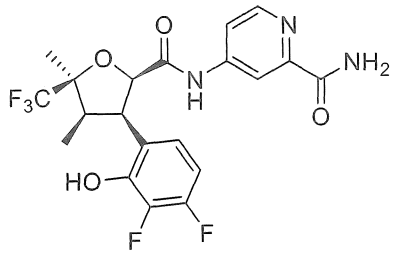
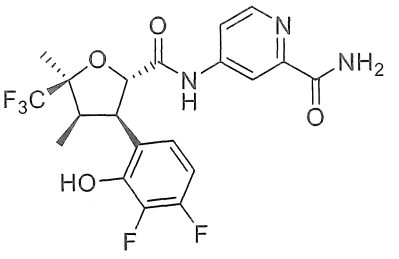
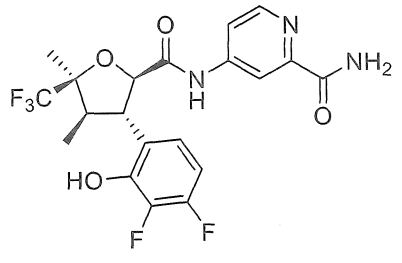
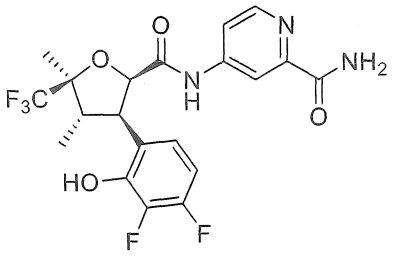
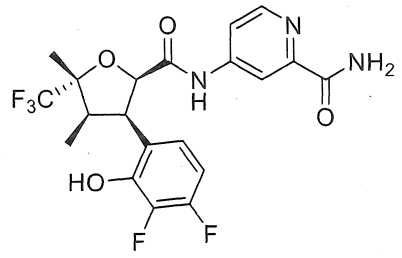
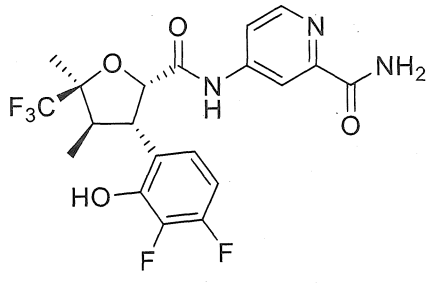
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

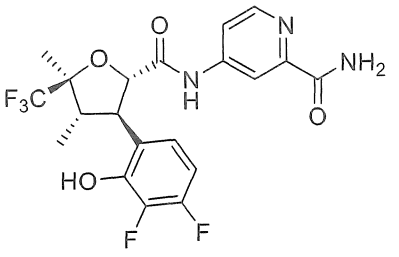
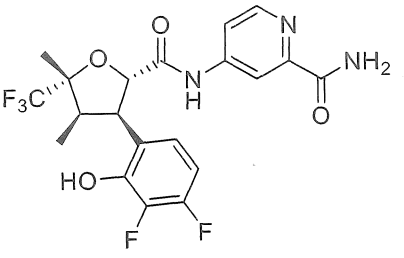
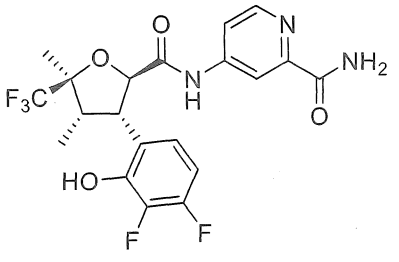
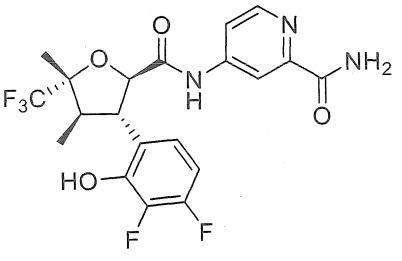
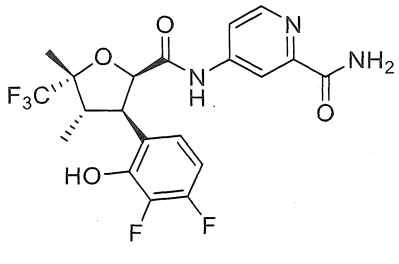
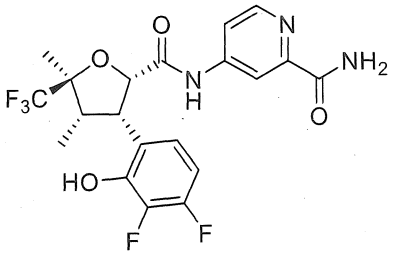
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

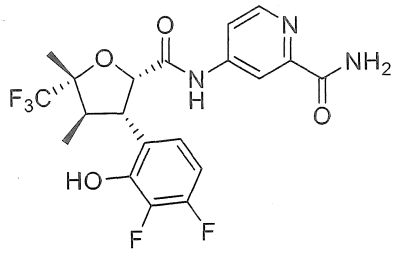
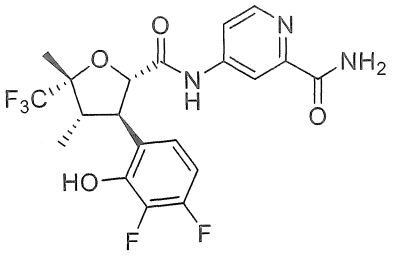
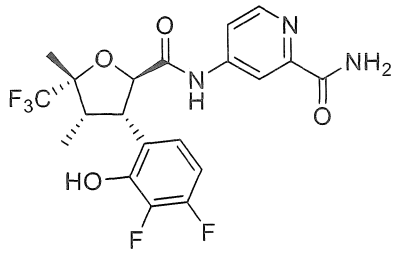
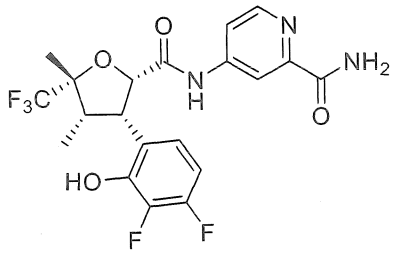
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

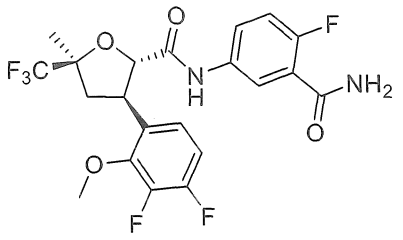
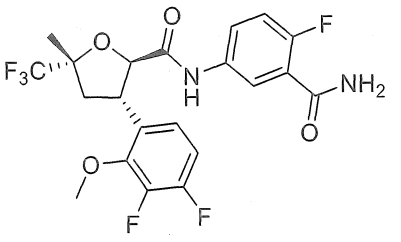
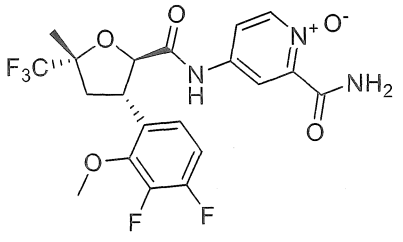
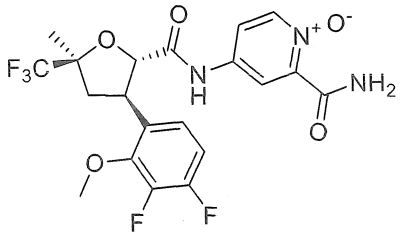
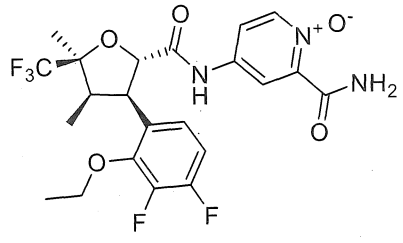
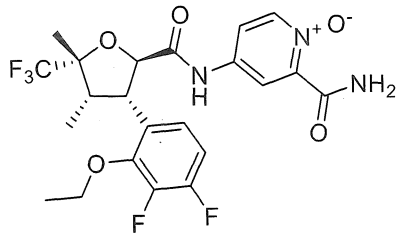
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

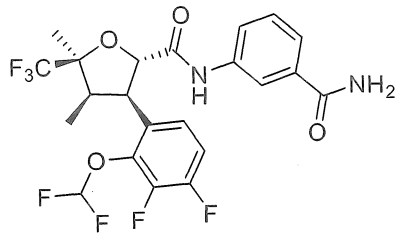
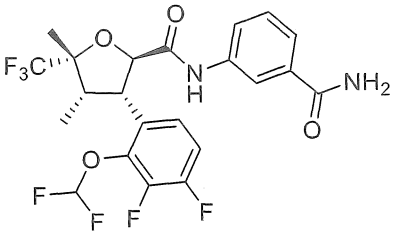
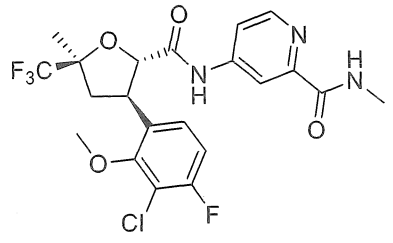
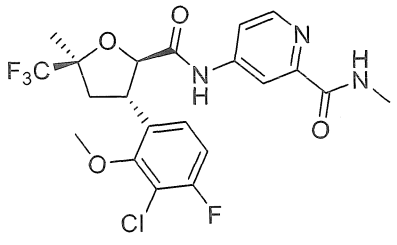
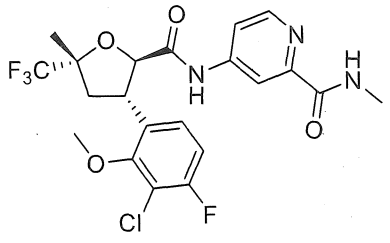
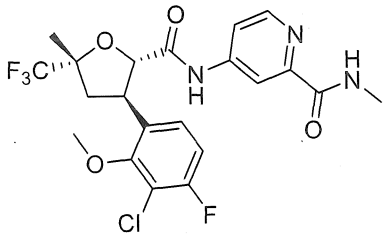
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

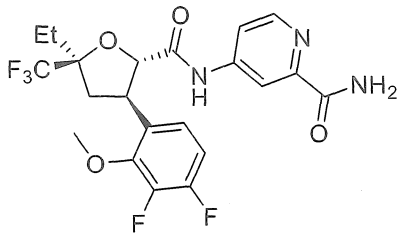
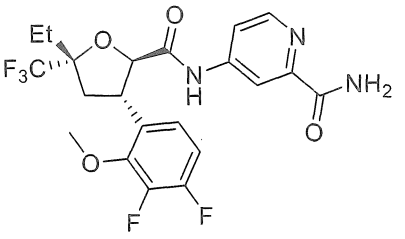
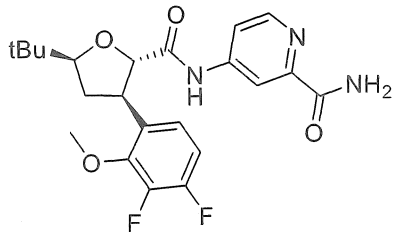
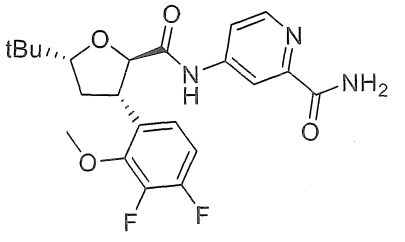
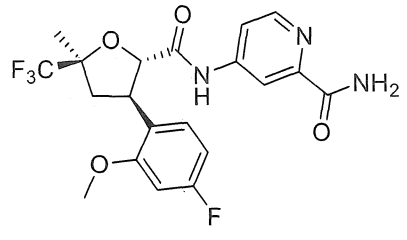
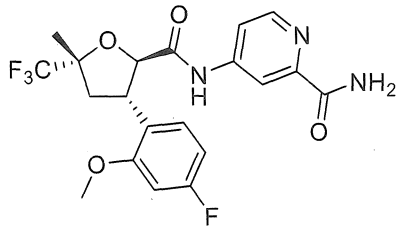
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

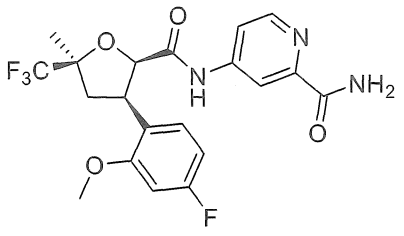
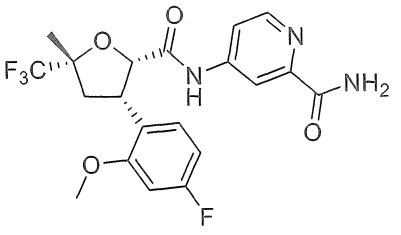
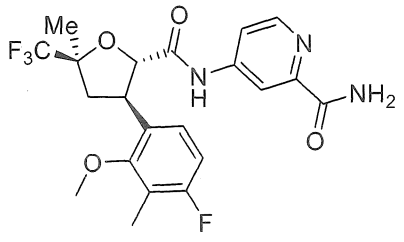
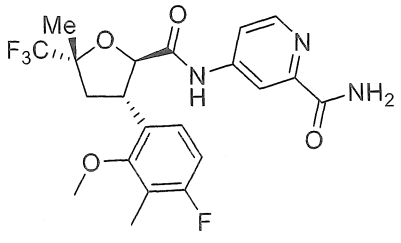
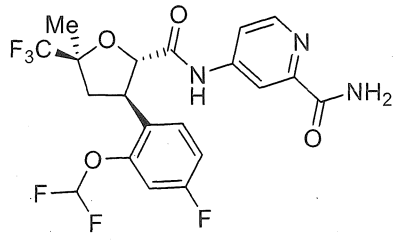
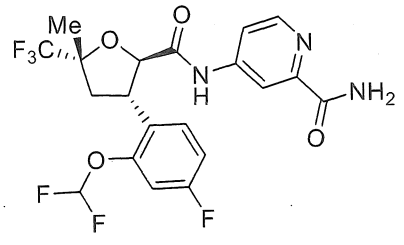
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng B hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng B không ở dạng muối.

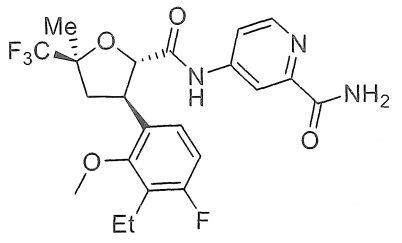
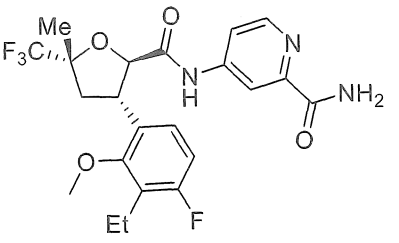
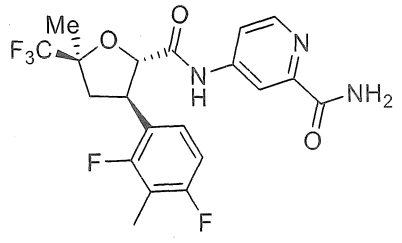
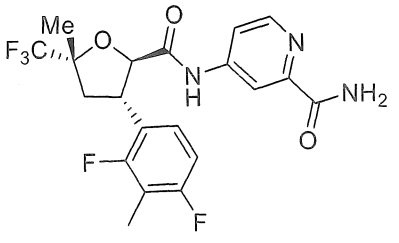
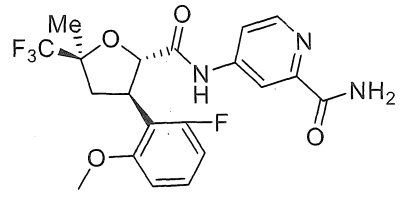
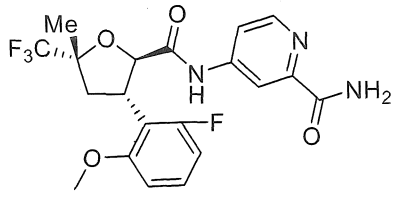
Bảng B. Các cấu trúc và tên của Hợp chất.

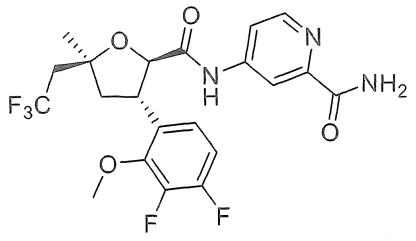
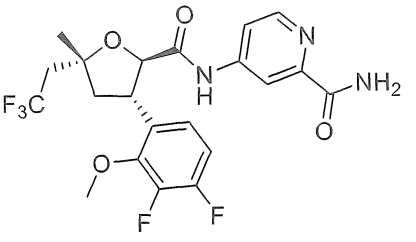
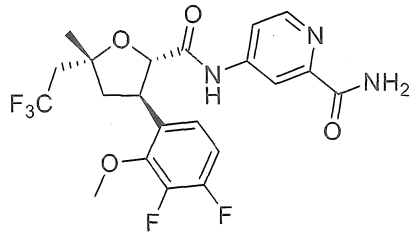
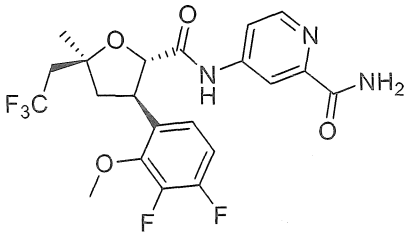
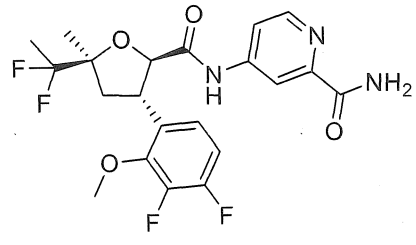
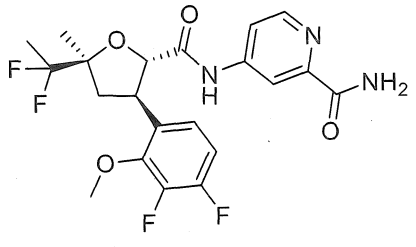
 (2S,3R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2R,3S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit

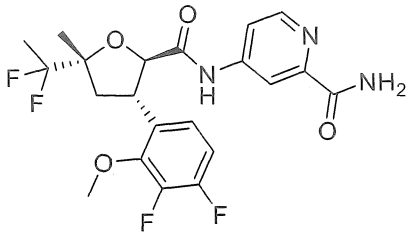
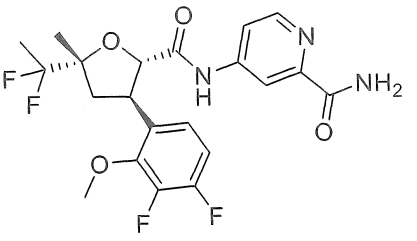
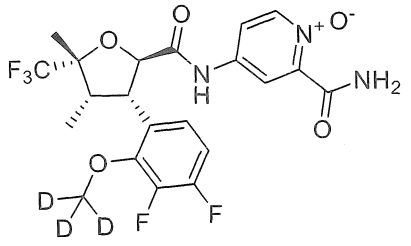
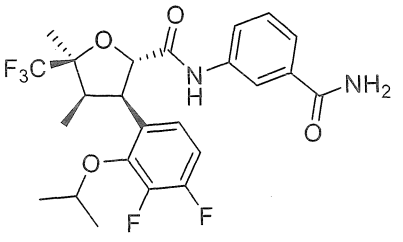
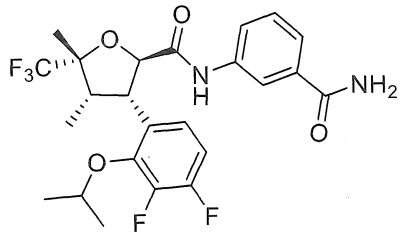
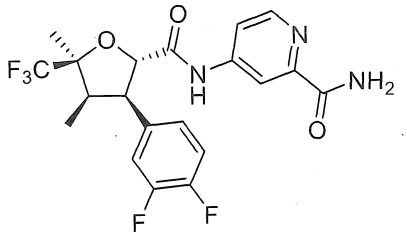
 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2R,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit

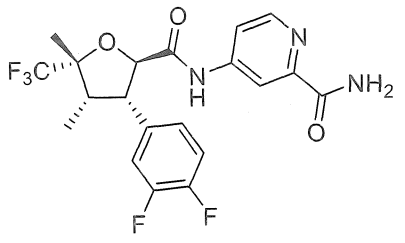
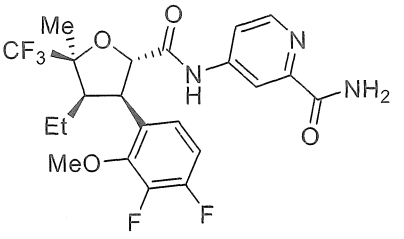
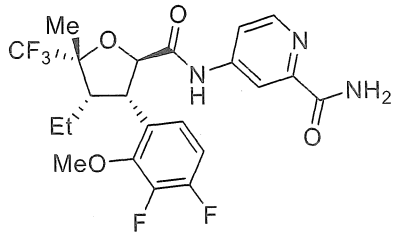
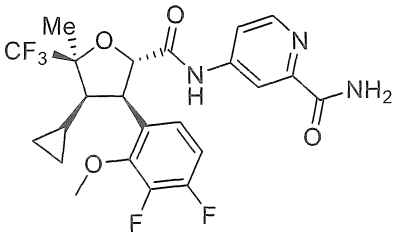
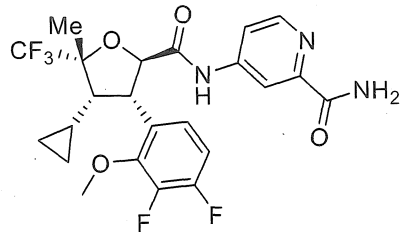
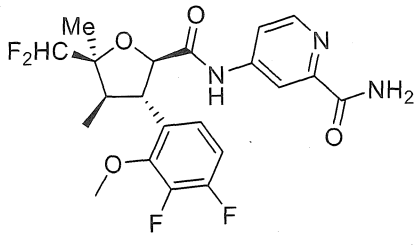
 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-5-(tert-butyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-5-(tert-butyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

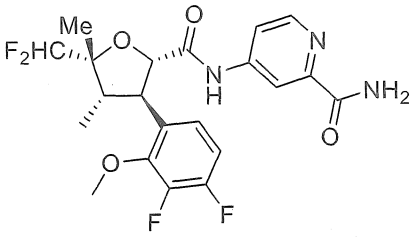
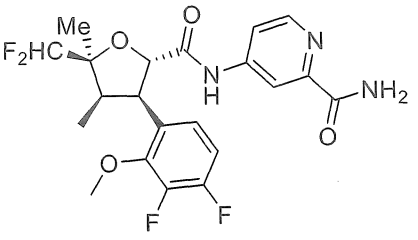
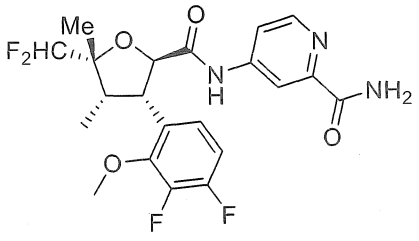
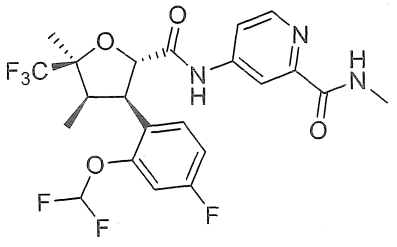
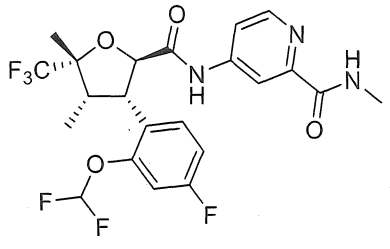
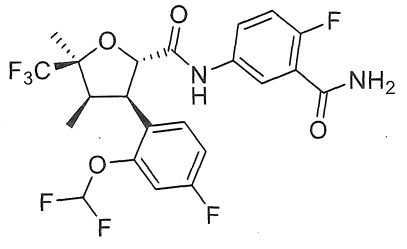
 4-((2R,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

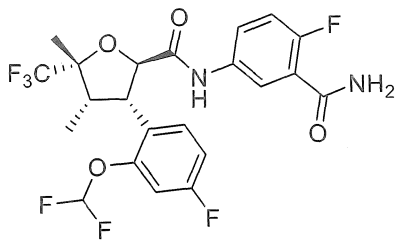
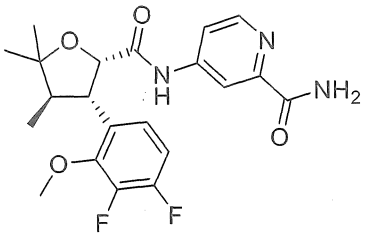
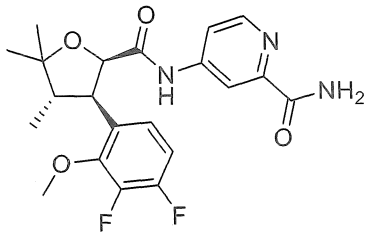
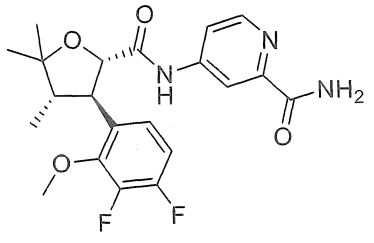
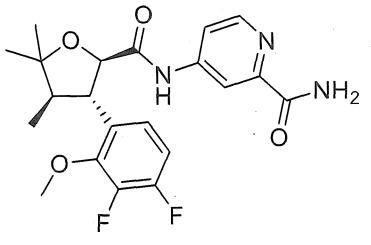
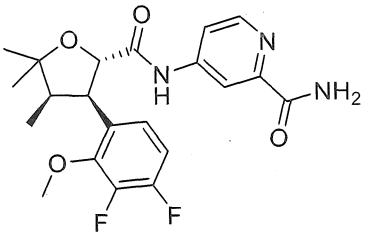
 4-((2S,3R,5S)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5S)-3-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

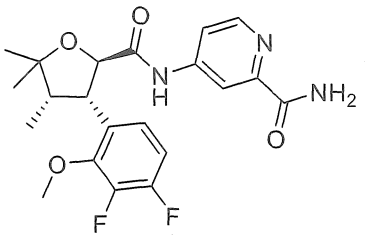
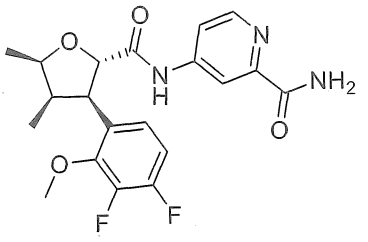
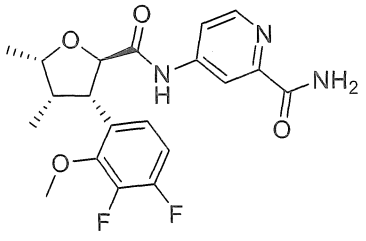
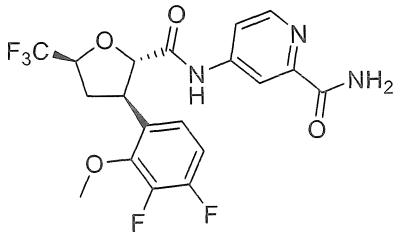
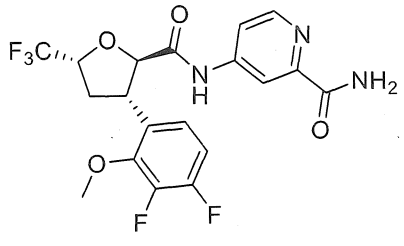
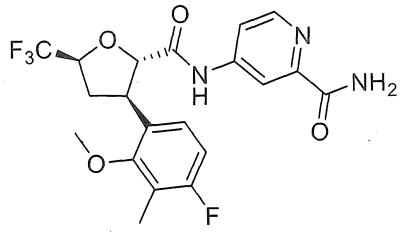
 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

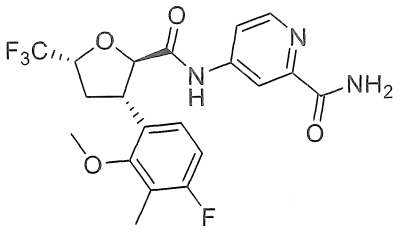
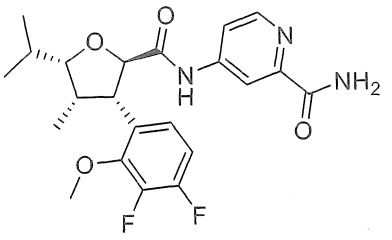
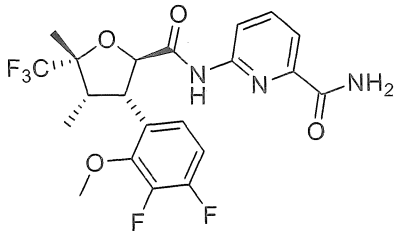
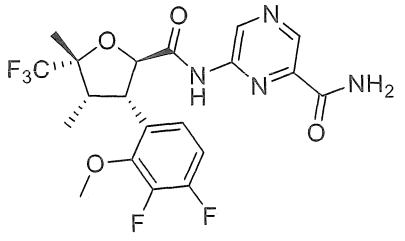
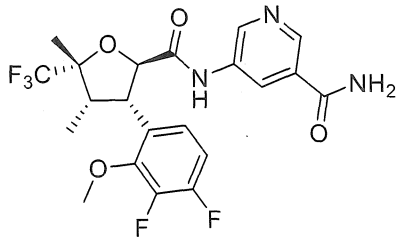
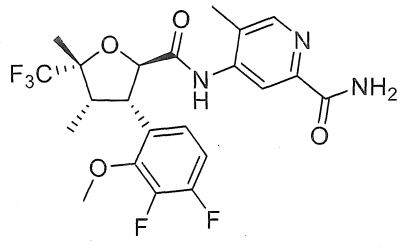
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

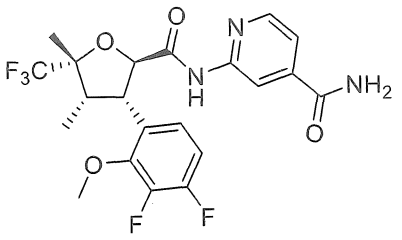
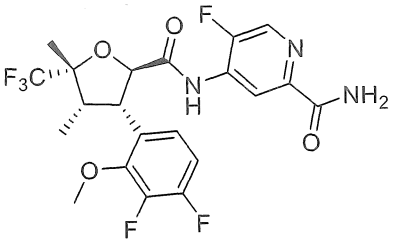
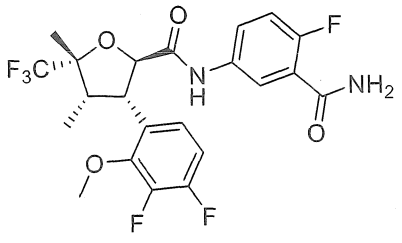
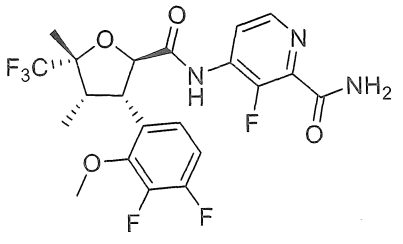
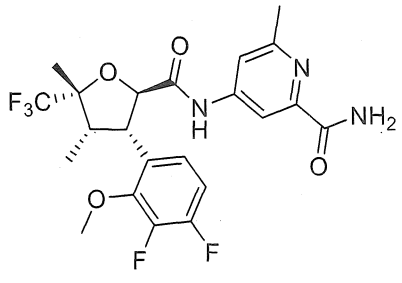
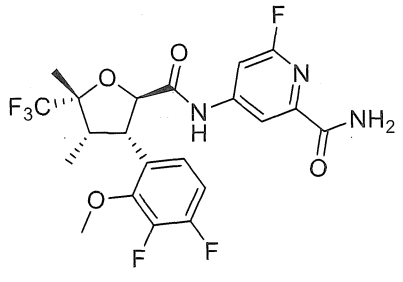
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-4-cyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-4-cyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

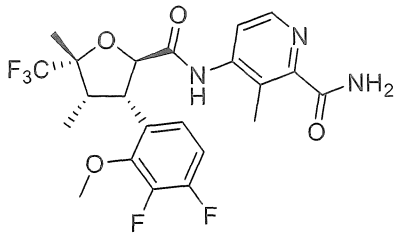
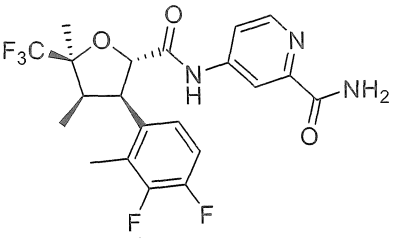
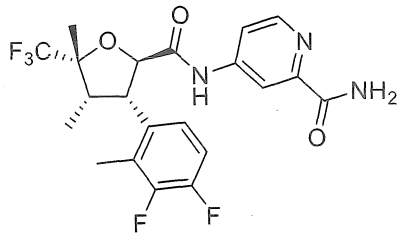
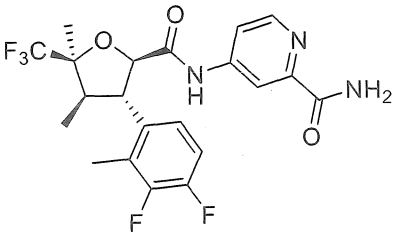
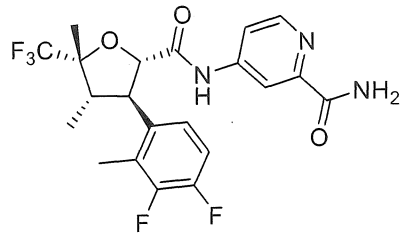
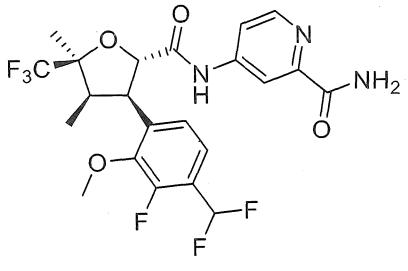
 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

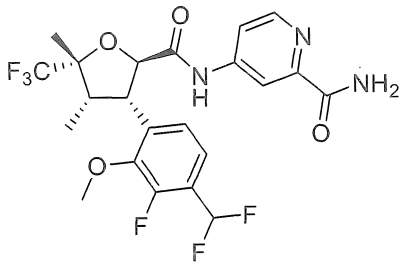
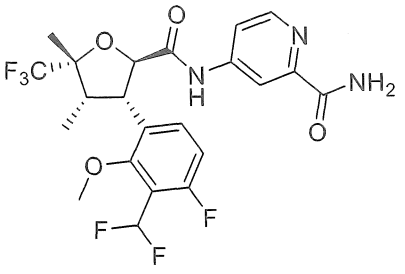
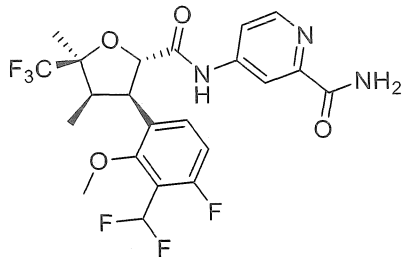
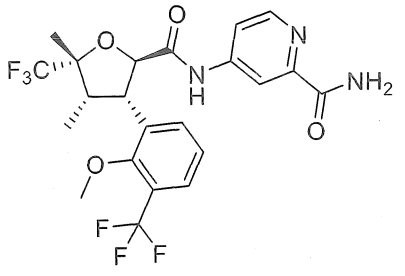
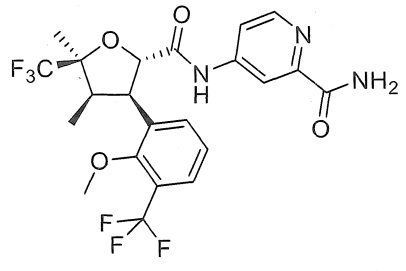
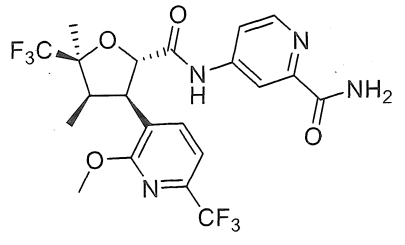
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

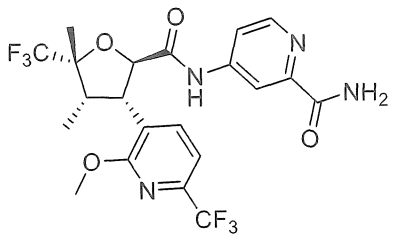
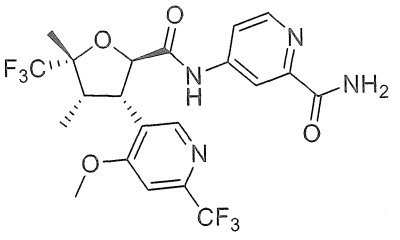
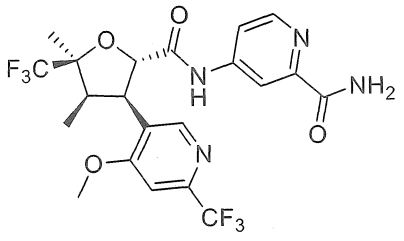
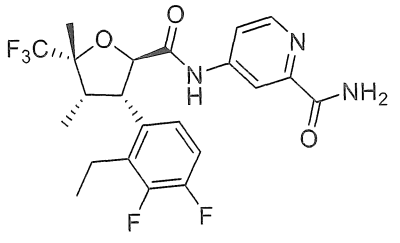
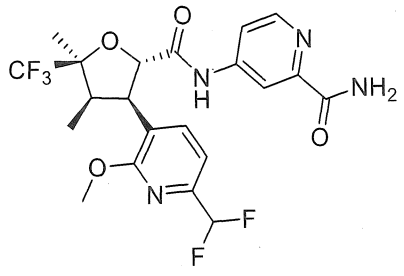
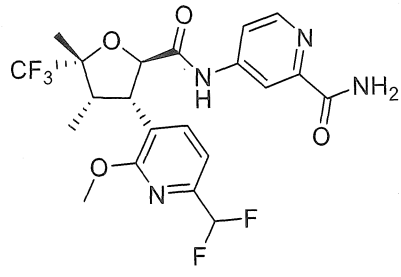
 4-((2R,3S,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

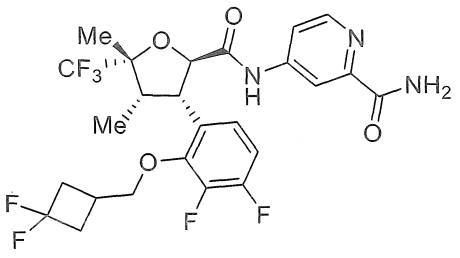
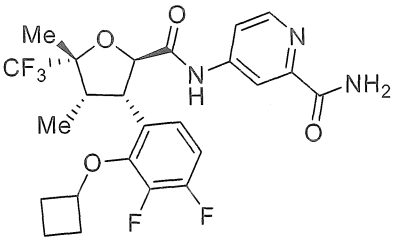
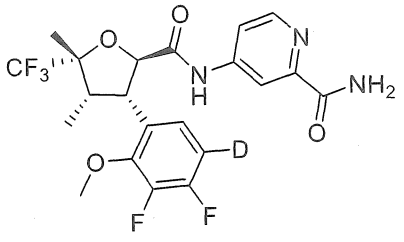
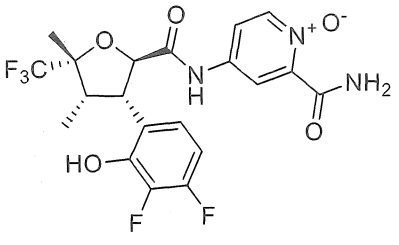
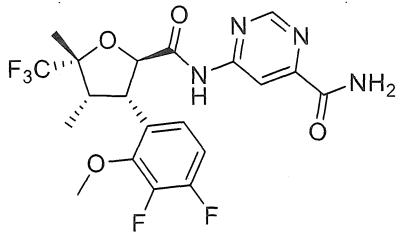
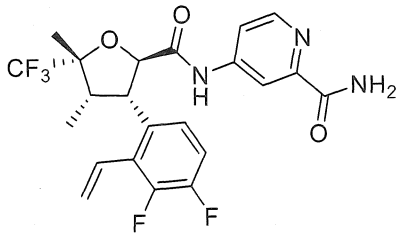
 4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-isopropyl-4-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyrazine-2-carboxamit
 5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)nicotinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit

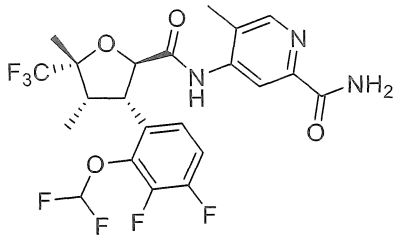
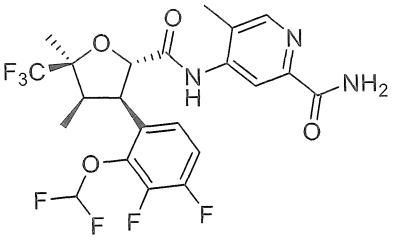
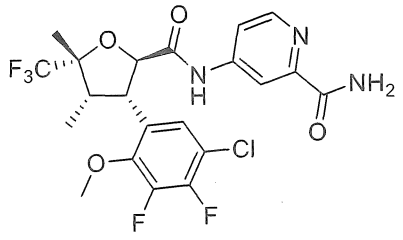
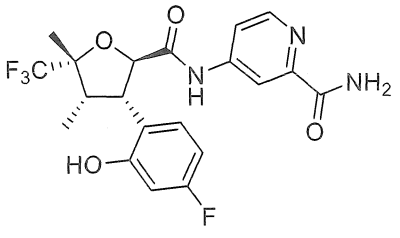
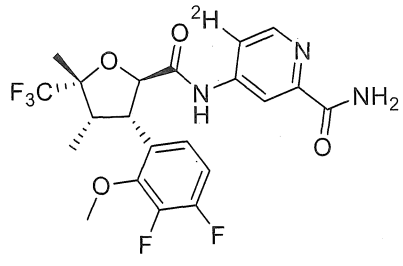
 2-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)isonicotinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-flopicolinamit
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-3-flopicolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-6-metylpicolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-6-flopicolinamit

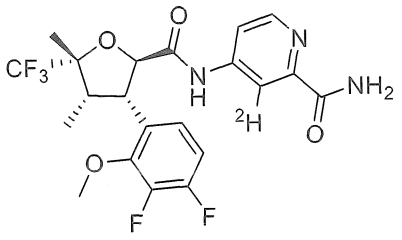
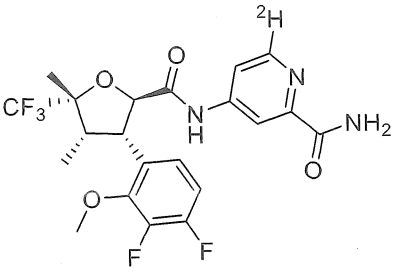
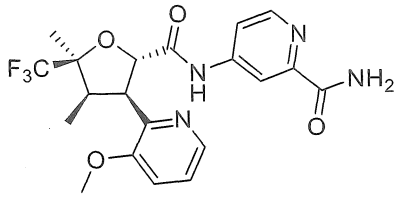
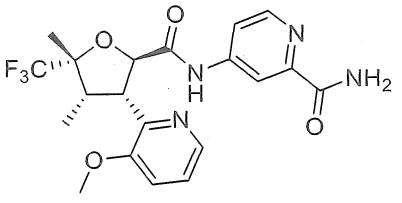
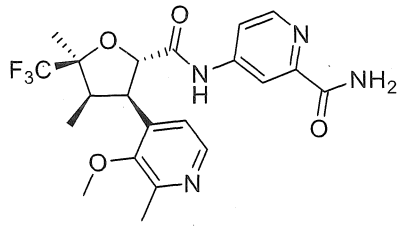
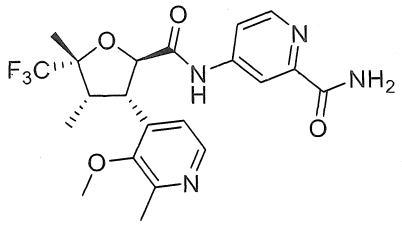
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-3-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etyl-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-diflocyclobutyl)metoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-cyclobutoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl-5-d)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-vinylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-5-d	

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-3-d	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-6-d
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-metoxypyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-metoxypyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng C hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ Bảng C không ở dạng muối.

Bảng C. Tên hợp chất.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit

5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit

2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
5-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đoterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit

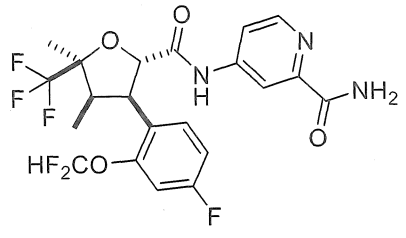
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

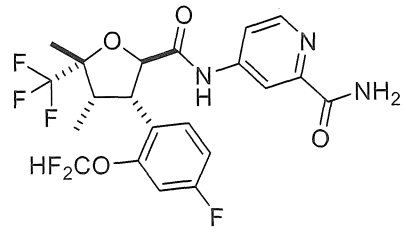
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1, Bước 6. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

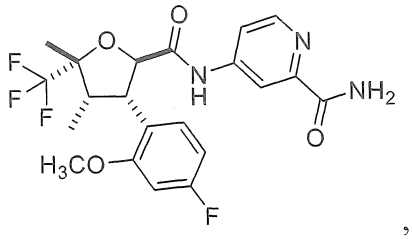
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1, Bước 6. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

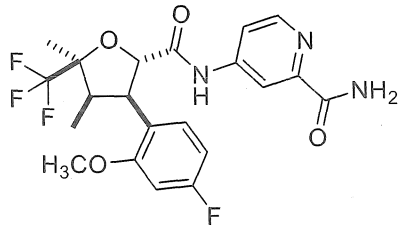
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

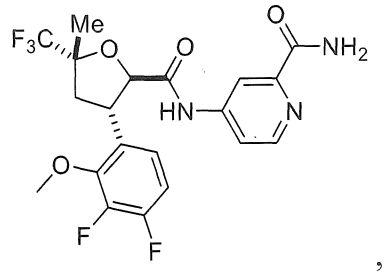
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

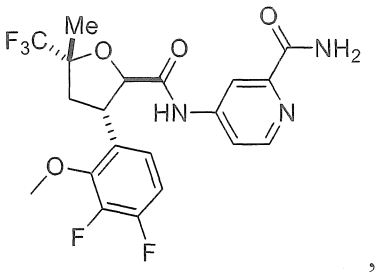
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 10. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

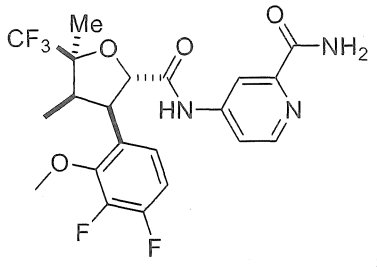
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 10. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

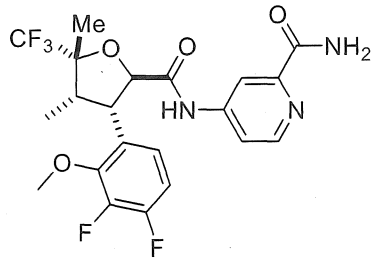
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 13. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

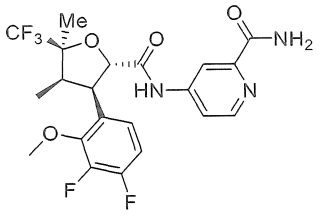
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

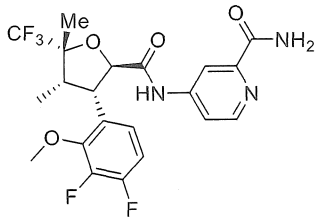
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 13. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



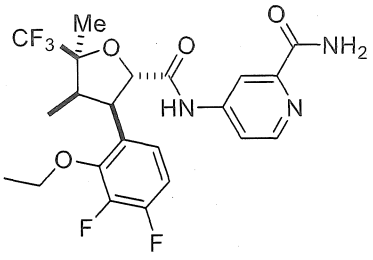
hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



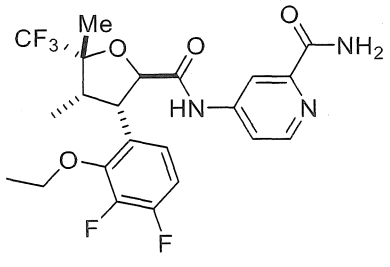
hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 3. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

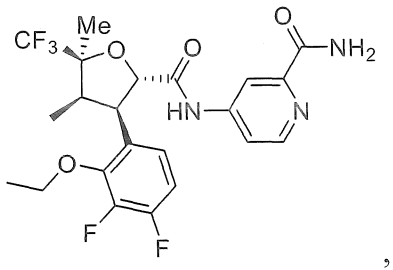
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách

bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 3. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

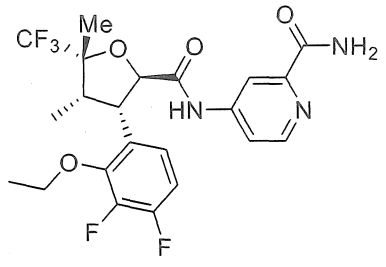
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

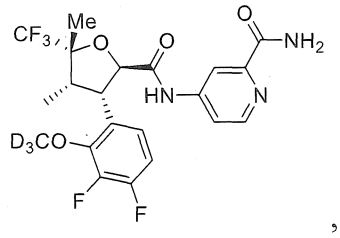
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

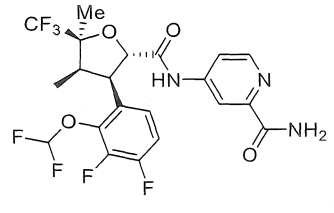
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

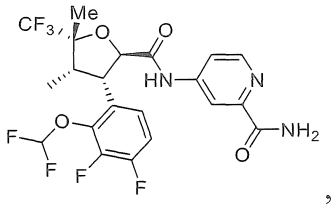
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

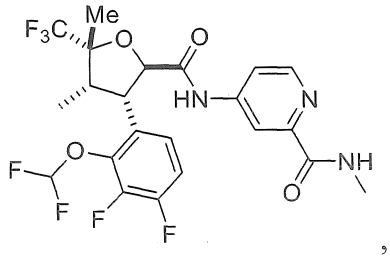
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

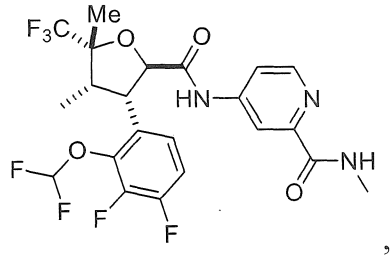
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

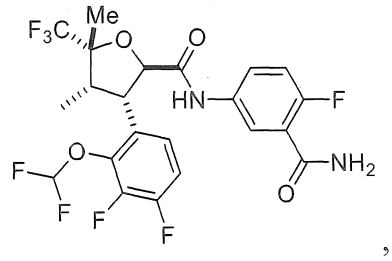
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 1 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

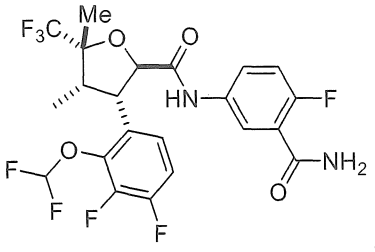
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 4, Bước 4. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

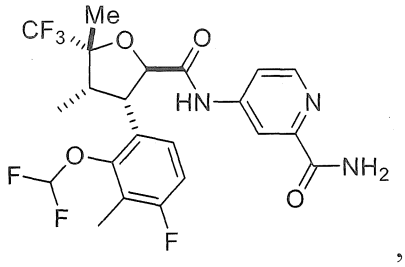
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 4, Bước 4. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

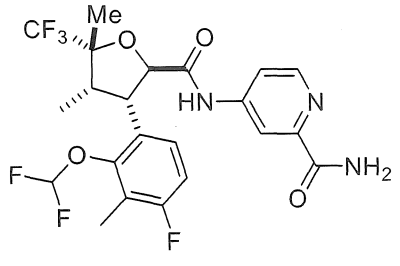
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 4, Bước 4 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức

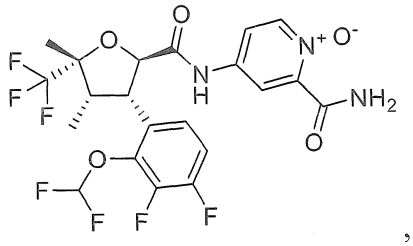


,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách

bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 4, Bước 4 (Cột Chiralpak AS-H). Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

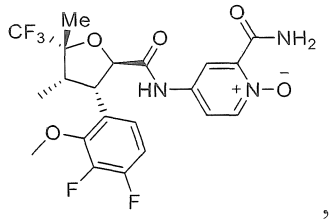
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

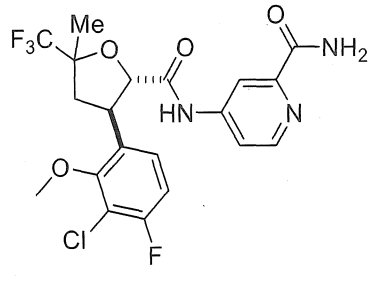
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

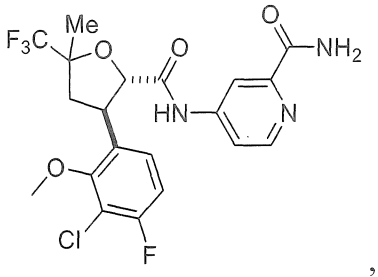
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 6, Bước 7. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

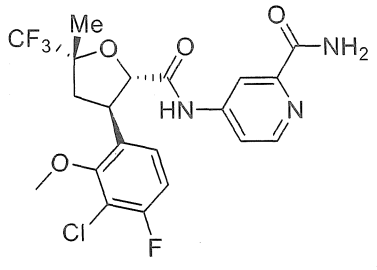
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 6, Bước 7. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

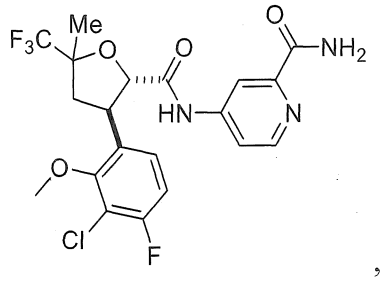
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

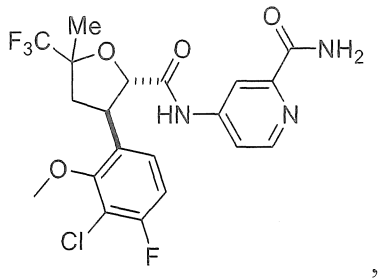
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ ba khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 6, Bước 7. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

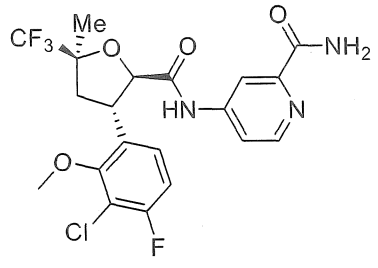
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ tư khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 6, Bước 7. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

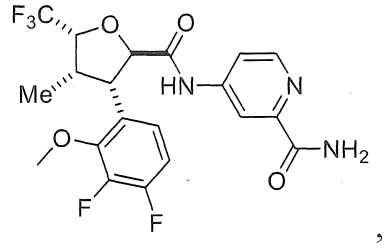
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

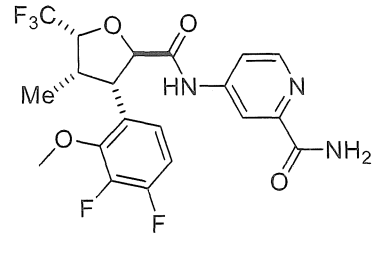
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ nhất khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 7, Bước 11. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

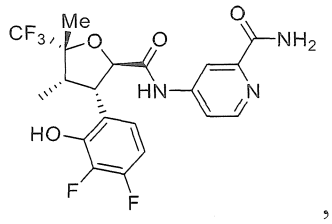
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 7, Bước 11. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

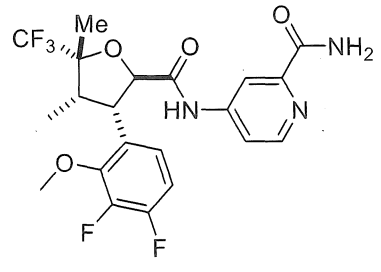
hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất này được coi là "hợp chất theo sáng chế," khi thuật ngữ đó được sử dụng ở đây.

Các dạng rắn của các hợp chất theo sáng chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng rắn. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng chất rắn tinh thể.

Các dạng rắn của hợp chất 7

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 13, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,9, 13,9, 15,7, và 19,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, hoặc ít nhất ba nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,9, 13,9, 15,7, và 19,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng

bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, và 25,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, hoặc ít nhất bảy nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, và 25,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 1.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 186 °C với pic ở 187 °C.

Theo một số phương án, Dạng A có thể nhận được bằng cách kết tinh từ metanol ở 60 °C.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng B.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, và 28,9. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín, ít nhất hai mươi, ít nhất hai mươi mốt, ít nhất hai mươi hai, ít nhất hai mươi ba, ít nhất hai mươi bốn, ít nhất hai mươi lăm, ít nhất hai mươi sáu, hoặc ít nhất hai mươi bảy nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, và 28,9. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 4.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{13}C trạng thái rắn NMR có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8,

127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0, và 13,1 ppm. Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 5.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -137,1 và -152,8 ppm. Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 6.

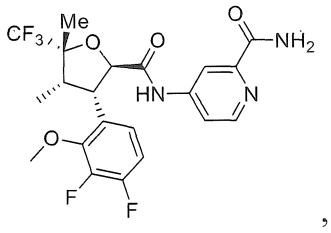
Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 182 °C với pic ở 183 °C.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ IR có các pic ở 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, và 1122 cm^{-1}. Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ IR về cơ bản tương tự với Fig. 9.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi hệ tinh thể trực thoi, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_12_12_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng B có được bằng cách hòa tan hợp chất này trong etyl axetat và sau đó kết tinh hợp chất này bằng cách thêm *n*-heptan vào dưới dạng kháng dung môi. Theo các phương án khác, Dạng B có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,9, 13,9, 15,7, và 19,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, hoặc ít nhất ba nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,9, 13,9, 15,7, và 19,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0,

20,1, 20,3, và 25,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, hoặc ít nhất bảy nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, và 25,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 1.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 186 °C với pic ở 187 °C.

Theo một số phương án, Dạng A có thể nhận được bằng cách kết tinh từ metanol ở 60 °C.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng B.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, và 20,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, và 28,9. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín, ít nhất hai mươi, ít nhất hai mươi mốt, ít nhất hai mươi hai, ít nhất hai mươi ba, ít nhất hai mươi bốn, ít nhất hai mươi lăm, ít nhất hai mươi sáu, hoặc ít nhất hai mươi bảy nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, và 28,9. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 4.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0, và 13,1 ppm. Theo các

phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 5.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -137,1 và -152,8 ppm. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 6.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 182 °C với pic ở 183 °C.

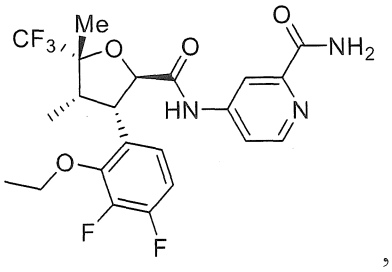
Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi phổ IR có các pic ở 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, và 1122 cm^{-1}. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi phổ IR về cơ bản tương tự với Fig. 9.

Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi hệ tinh thể trực thoi, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_12_12_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng B có được bằng cách hòa tan hợp chất này trong etyl axetat và sau đó kết tinh hợp chất này bằng cách thêm *n*-heptan vào dưới dạng kháng dung môi. Theo các phương án khác, Dạng B có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 3.

Các dạng rắn của hợp chất 9

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

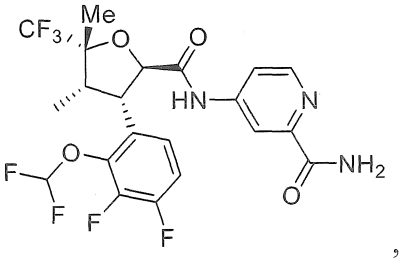
Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể trực thoi, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian I222, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các

phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=12,0172(5) Å; b=15,6682(6) Å; c=24,1406(11) Å; α=90°; β=90°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách hòa tan hợp chất này vào dung dịch diclometan/dicloetan có tỷ lệ 10/90, tiếp đó là khuếch tán bay hơi pentan. Theo một số phương án, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 3.

Các dạng rắn của hợp chất 11

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 10,1, 13,7, 14,1, 16,3, và 20,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 10,1, 13,7, 14,1, 16,3, và 20,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7, và 24,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7, và 24,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,1, 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7, và 26,1. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, hoặc ít nhất mười sáu nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,1, 7,3, 10,1,

13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7, và 26,1. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 12.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách tạo huyền phù hợp chất này trong nước. Theo các phương án khác, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 4.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng B.

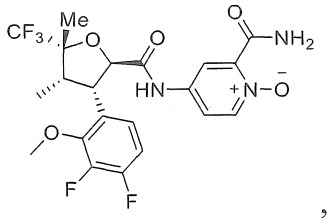
Theo một số phương án, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 13,2, 16,1, 20,6, và 21,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, hoặc ít nhất bốn nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 13,2, 16,1, 20,6, và 21,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6, và 21,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6, và 21,3. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, hoặc ít nhất mười bảy nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 13.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=12,0863(2) Å; b=7,48310(10) Å; c=23,9904(4) Å; α=90°; β=90,0130(10)°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng B có được bằng cách tái kết tinh từ axetonitril. Theo các phương án khác, Dạng B có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 4.

Dạng rắn của hợp chất 19

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 15,2, và 18,2. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một hoặc ít nhất hai nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 15,2, và 18,2. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, và 23,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, và 23,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8, và 25,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, hoặc ít nhất tám nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8, và 25,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3, và 26,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, hoặc ít nhất mười lăm nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3, và 26,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 15.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0, và 11,6 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,4, 164,2, 151,8, 149,5, 148,4, 146,6, 144,0, 141,6, 138,7,

126,2, 123,8, 118,0, 112,2, 86,4, 78,8, 63,3, 47,6, 43,8, 23,0, và 11,6 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 16.

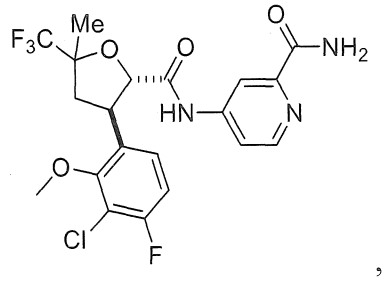
Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -74,6, -141,5, và -154,6 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 17.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=11,2266(3) Å; b=7,3948(2) Å; c=13,1432(4) Å; α=90°; β=100,3980(1)°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách kết tủa từ metanol bằng cách bổ sung kháng dung môi heptan. Theo các phương án khác, Dạng A có được từ thể huyền phù chứa hợp chất này trong etanol, axetonitril, và nước bằng cách làm đông khô. Theo các phương án khác, Dạng A có được bằng cách hòa tan hợp chất này trong metanol và để khuếch tán chậm kháng dung môi heptan. Theo các phương án khác, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 5.

Dạng rắn của hợp chất 22

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ ba khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 6, Bước 7, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,2, 10,4, và 15,7. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một hoặc ít nhất hai nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,2, 10,4, và 15,7. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, và 18,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, và 18,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7, và 24,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, hoặc ít nhất tám nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7, và 24,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3, và 24,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, hoặc ít nhất mười hai nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3, và 24,0. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 19.

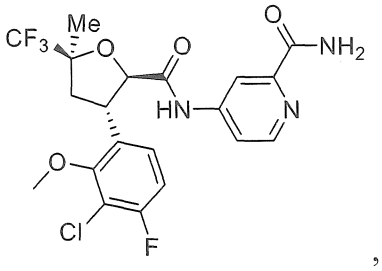
Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 167,7, 126,0, 115,9, 43,5, và 20,3 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 172,6, 167,7, 158,7, 156,8, 151,8, 148,7, 128,6, 126,0, 115,9, 113,1, 112,3, 88,0, 85,5, 62,0, 60,5, 55,6, 43,5, 37,7, 29,6, 21,1, và 20,3 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 20.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -82,2, -83,1, -111,7, và -114,4 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 21.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch 2-metyltetrahydrofuran/heptan có tỷ lệ 1:1. Theo các phương án khác, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 6.

Dạng rắn của hợp chất 23

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 17,2, 19,3, và 22,3. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một hoặc ít nhất hai nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 17,2, 19,3, và 22,3. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, và 30,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, và 30,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1, và 30,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, hoặc ít nhất tám nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1, và 30,6. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1, 27,9, 30,6, 34,4, và 39,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín, ít nhất hai mươi, hoặc ít nhất hai mươi mốt

nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1, 27,9, 30,6, 34,4, và 39,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 22.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,1, 149,3, 123,3, 41,6, và 20,0 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,1, 166,7, 156,8, 155,5, 151,9, 149,3, 147,3, 131,5, 123,3, 119,0, 114,2, 112,8, 86,0, 85,0, 61,7, 61,0, 44,4, 41,6, và 20,0 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 23.

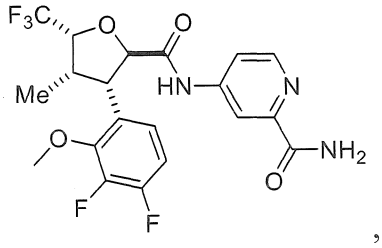
Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -78,2, -113,5, và -115,1 ppm. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn về cơ bản tương tự với Fig. 24.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=7,8661(3) Å; b=7,9167(3) Å; c=16,8777(7) Å; α=90°; β=98,487(2)°; và γ=90°.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch 2-metyltetrahydrofuran/heptan có tỷ lệ 1:1. Theo các phương án khác, Dạng A có được bằng cách hòa tan hợp chất này trong metanol và để khuếch tán chậm hơi heptan. Theo các phương án khác, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 6.

Dạng rắn của Hợp chất 25

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức



,

trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC như được mô tả trong Ví dụ 7, Bước 11, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

Theo một số phương án, dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, và 13,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một hoặc ít nhất hai nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, và 13,8. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, hoặc ít nhất tám nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2, và 27,4. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1, 15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4, và 30,3. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín, hoặc ít nhất hai mươi nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1, 15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4, và 30,3. Theo các phương án khác, Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản tương tự với Fig. 26.

Theo một số phương án, Dạng A có được bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch 2-metyltetrahydrofuran/heptan có tỷ lệ 1:1. Theo các phương án khác, Dạng A có được nhờ quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Muối, chế phẩm, cách sử dụng, công thức bào chế, phương thức sử dụng và tác nhân bổ sung

Muối dược dụng và các chế phẩm

Như được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, là các chất ức chế các kênh natri có cổng điện thế, và các hợp chất theo sáng chế, và các muối dược dụng của chúng, là hữu dụng để điều trị các bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau nội tạng, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, ho do bệnh lý, hoặc chứng loạn nhịp tim. Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất các chế phẩm dược, trong đó các chế phẩm này chứa hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tùy ý bao gồm chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc dược dụng. Theo các phương án nhất định, các chế phẩm này tùy ý còn chứa một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế kênh natri.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các muối, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, phù hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với mô của người và động vật thấp hơn mà không có độc tính quá mức, không gây kích ứng, phản ứng dị ứng và những phản ứng phụ tương tự, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. "Muối dược dụng" của hợp chất theo sáng chế này bao gồm muối không độc bất kỳ, khi sử dụng cho đối tượng nhận, có khả năng cung cấp, trực tiếp hoặc gián tiếp, hợp chất theo sáng chế hoặc sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính ức chế hoặc gốc của nó. Muối có thể ở dạng tinh khiết, ở dạng hỗn hợp (ví dụ, dung dịch, hỗn dịch hoặc keo) với một hoặc nhiều chất khác, hoặc ở dạng hydrat, solvat hoặc đồng tinh thể. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính ức chế hoặc gốc của nó" có nghĩa là sản phẩm chuyển hóa hoặc chế hoặc gốc của nó cũng là chất ức chế kênh natri có cổng điện thế.

Các muối dược dụng được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, S. M. Berge, và các đồng tác giả mô tả chi tiết các muối dược dụng trong tài liệu *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối được dẫn xuất từ các axit hoặc bazơ vô cơ và hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối cộng axit không độc dược dụng là các muối có nhóm amin được tạo thành

với các axit vô cơ như như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit percloric hoặc với các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit sucxinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực này như phương pháp trao đổi ion. Các muối dược dụng khác bao gồm các muối adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiođua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, sucxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat, và các muối tương tự. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, amoni và $N^+(C_{1-4}$ alkyl$)_4$. Các muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ đại diện bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magiê, và các kim loại tương tự. Các muối dược dụng khác bao gồm, khi thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin được tạo thành bằng cách sử dụng cac ion đối như như halogenua, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl sulfonat bậc thấp và aryl sulfonat.

Như được mô tả ở đây, các chế phẩm dược dụng theo sáng chế còn bao gồm chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, mà, như được sử dụng ở đây, bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, chất pha loãng, hoặc chất dẫn thuốc lỏng khác, chất trợ phân tán hoặc tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất đẳng trương, chất làm đặc hoặc chất tạo nhũ, chất bảo quản, chất kết dính rắn, chất bôi trơn và các chất tương tự, phù hợp với dạng bào chế cụ thể mong muốn. Remington's Pharmaceutical Sciences, Tái bản lần thứ mười sáu, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) bộc lộ các chất mang khác nhau được sử dụng trong việc tạo công thức bào chế các chế phẩm dược dụng và các kỹ thuật đã biết để bào chế chúng. Trừ khi trong chừng mực mà môi trường chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với các hợp chất theo sáng chế, như theo cách tạo ra tác dụng sinh học không mong muốn bất kỳ hoặc tương tác theo cách khác có hại với thành phần khác bất kỳ của chế phẩm dược dụng này, việc sử dụng nó được dự tính là thuộc phạm vi của sáng chế này. Một số ví dụ về vật liệu có thể đóng vai trò là chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lexithin, protein huyết

thanh, chẳng hạn như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, hoặc kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo thực vật bão hòa, nước, các muối hoặc các chất điện giải, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic dioxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, mỡ lông cừu, các loại đường như lactoza, glucoza và sucroza; các loại tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenlulo và các dẫn xuất của nó như natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenlulozo axetat; gôm tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột hoạt thạch; tá dược như bơ ca cao và các loại sáp cho thuốc đạn; các loại dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu cây rum; dầu mè; dầu ô liu; dầu ngô và dầu đậu nành; các glycol; chẳng hạn như propylen glycol hoặc polyetylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic và dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn tương hợp không độc khác như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và tạo mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm, theo đánh giá của chuyên gia bào chế chế phẩm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược chứa hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh của hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc chất dẫn thuốc dược dụng.

Cách sử dụng các hợp chất và muối dược dụng và chế phẩm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế kênh natri có cổng điện thế ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một khía cạnh khác, kênh natri có cổng điện thế này là $Na_V1.8$.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phổng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu

thuật tạo hình thành bụng), đau nội tạng, đa xơ cứng, Hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, ho do bệnh lý, hoặc chứng loạn nhịp tim bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, hoặc chứng loạn nhịp tim bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do bệnh gút, trong đó đau do bệnh gút bao gồm đau do bệnh viêm đường ruột, đau do bệnh Crohn hoặc đau do viêm bàng quang kẽ trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, bệnh thần kinh sợi nhỏ hoặc bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát. Như được sử dụng ở đây, cụm từ "bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát" phải được hiểu là bao gồm bệnh thần kinh sợi nhỏ bất kỳ. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh thần kinh do tiểu đường.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh, trong đó đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, đau dây thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh cảm giác đau liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng rát miệng, đau sau phẫu thuật cắt cụt chi, đau chi ma, u thần kinh gây đau; u thần kinh do chấn thương ; u thần kinh Morton; tổn thương do tình trạng chèn ép thần kinh, tái phát hẹp cột sống, hội chứng ống cổ tay, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa; tổn thương cắt bỏ dây thần kinh, tổn thương cắt bỏ đám rối dây thần kinh cánh tay; hội chứng đau cục bộ phức tạp, đau thần kinh do liệu pháp dùng thuốc, đau thần kinh do hóa trị liệu ung thư, đau thần kinh do liệu pháp kháng retrovirut;

đau sau chấn thương tủy sống, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh thần kinh cảm giác tự phát hoặc đau đầu tự chủ dây thần kinh sinh ba trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một số khía cạnh, đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương, trong đó đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp, đau lưng, đau do lạnh, chứng nóng như lửa đốt hoặc đau răng trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp hoặc đau âm hộ mãn tính trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau tự phát, trong đó đau tự phát bao gồm đau do xơ cơ trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị ho do bệnh lý trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cấp tính bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu

hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một số khía cạnh, đau cấp tính bao gồm đau sau phẫu thuật cấp tính.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng) bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau ở đường khâu thoát vị bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau nội tạng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một số khía cạnh, đau nội tạng bao gồm đau nội tạng do phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm đa xơ cứng. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm hội chứng Pitt Hopkins (PTHS).

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp trong đó đối tượng được điều trị bằng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng đồng thời với, trước hoặc sau khi điều trị bằng lượng hữu hiệu của hợp chất này, muối dược dụng hoặc chế phẩm dược. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế kênh natri.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế kênh natri có cổng điện thế trong mẫu sinh học bao gồm cho mẫu sinh học này tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một khía cạnh khác, kênh natri có cổng điện thế này là $Na_V1.8$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cấp tính, đau mãn tính, đau thần kinh, đau do viêm, bệnh thấp khớp, đau nửa đầu, nhức đầu từng cụm, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do Zona, đau dây thần kinh nói chung, bệnh động kinh, các tình trạng động kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần, lo âu, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trương lực cơ, chứng loạn nhịp, rối loạn vận động, rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, đa xơ cứng, hội chứng ruột kích thích, không tự chủ, ho do bệnh lý, đau nội tạng, đau do viêm xương khớp, đau dây thần kinh sau Zona, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu, đau cổ, đau nặng, đau khó chữa, đau do cảm thụ thần kinh, cực đau, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau do bệnh ung thư, đột quỵ, thiếu máu cục bộ não, tổn thương do chấn thương não, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chứng đau thắt do stress gây ra, chứng đau thắt do tập thể dục gây ra, đánh trống ngực, tăng huyết áp, hoặc nhu động dạ dày-ruột bất thường, bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do ung thư xương đùi; đau xương mãn tính không phải thể ác tính; bệnh viêm khớp dạng thấp; viêm xương khớp; tái phát hẹp cột sống; đau lưng dưới do bệnh thần kinh; hội chứng đau cơ mạc; đau cơ xơ; đau khớp thái dương hàm; đau nội tạng mãn tính, đau bất thường; đau tụy; đau do hội chứng ruột kích thích (IBS); đau đầu cấp tính và mãn tính; đau nửa đầu; đau đầu do căng thẳng; nhức đầu từng cụm; đau thần kinh cấp tính và mãn tính, bệnh đau dây thần kinh sau zona; bệnh thần kinh do tiểu đường; bệnh thần kinh liên quan đến HIV; đau dây thần kinh sinh ba; bệnh thần kinh Charcot-Marie-Tooth; bệnh thần kinh cảm giác di truyền; chấn thương thần kinh ngoại biên; u thần kinh gây đau; tình trạng phóng luồng gần và xa lạc chỗ; bệnh rễ thần kinh; đau thần kinh do hóa trị liệu; đau thần kinh do xạ trị; đau sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú; đau thần kinh trung ương; đau do chấn thương tủy sống; đau sau đột quỵ; đau vùng đồi; hội chứng đau cục bộ phức tạp; đau chi ma; đau khó chữa; đau cấp tính, đau sau phẫu thuật

cấp tính; đau cơ xương cấp tính; đau khớp; đau lưng dưới do cơ học; đau cổ; viêm gân; đau do chấn thương; đau do tập thể dục; đau nội tạng cấp tính; viêm thận; viêm ruột thừa; viêm túi mật; tắc ruột; thoát vị; đau ngực, đau tim; đau xương chậu, đau sỏi thận, đau sản khoa cấp tính, đau chuyển dạ; đau do thủ thuật mở tử cung Cesar; đau do viêm cấp tính, chứng nóng như lửa đốt, đau do chấn thương; đau từng cơn cấp tính, bệnh lạc nội mạc tử cung; đau zona thần kinh cấp tính; chứng thiếu máu hồng cầu hình liềm; viêm tụy cấp tính; cực đau; đau hàm mặt; đau do viêm xoang; đau răng; đau do đa xơ cứng (MS); đau ở bệnh trầm cảm; đau do bệnh phong; đau do bệnh Behcet; bệnh u mỡ đau; đau do viêm tĩnh mạch; đau Guillain-Barre; hội chứng đau nhức chân và ngón chân cử động; hội chứng Haglund; đau đỏ đầu chi; đau do bệnh Fabry; bệnh bàng quang và niệu sinh dục; tiểu không tự chủ, ho do bệnh lý; bàng quang tăng hoạt; hội chứng đau bàng quang; viêm bàng quang kẽ (IC); viêm tuyến tiền liệt; hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS), typ I, hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS) typ II; đau lan rộng, đau tột cùng kịch phát, bệnh ngứa, ù tai, hoặc đau do viêm họng, bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó.

Các hợp chất, các muối dược dụng, và các chế phẩm để sử dụng

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp ức chế kênh natri có cổng điện thế ở đối tượng. Theo một khía cạnh khác, kênh natri có cổng điện thế này là $Na_V1.8$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau nội tạng, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, ho do bệnh lý, hoặc chứng loạn nhịp tim.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ

xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, hoặc chứng loạn nhịp tim.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do bệnh gút, trong đó đau do bệnh gút bao gồm đau do bệnh viêm đường ruột, đau do bệnh Crohn hoặc đau do viêm bàng quang kẽ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, bệnh thần kinh sợi nhỏ hoặc bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát. Như được sử dụng ở đây, cụm từ "bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát" phải được hiểu là bao gồm bệnh thần kinh sợi nhỏ bất kỳ. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh thần kinh do tiểu đường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh, trong đó đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, đau dây thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh cảm giác đau liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng rát miệng, đau sau phẫu thuật cắt cụt chi, đau chi ma, u thần kinh gây đau; u thần kinh do chấn thương; u thần kinh Morton; tổn thương do tình trạng chèn ép thần kinh, tái phát hẹp cột sống, hội chứng ống cổ tay, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa; tổn thương cắt bỏ dây thần kinh, tổn thương cắt bỏ đám rối dây thần kinh cánh tay; hội chứng đau cục bộ phức tạp, đau dây thần kinh do liệu pháp dùng thuốc, đau dây thần kinh do hóa trị liệu ung thư, đau dây thần kinh do liệu pháp kháng retrovirut; đau sau chấn thương tủy sống, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh thần kinh cảm giác tự phát hoặc đau đầu tự chủ dây thần kinh sinh ba (trigeminal autonomic cephalalgias).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương. Theo một số khía cạnh, đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương, trong đó đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp, đau lưng, đau do lạnh, chứng nóng như lửa đốt hoặc đau răng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp hoặc đau âm hộ mãn tính.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau tự phát, trong đó đau tự phát bao gồm đau do xơ cơ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị ho do bệnh lý.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cấp tính. Theo một số khía cạnh, đau cấp tính bao gồm đau sau phẫu thuật cấp tính.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau ở đường khâu thoát vị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau nội tạng. Theo một số khía cạnh, đau nội tạng bao gồm đau nội tạng do phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm đa xơ cứng. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm hội chứng Pitt Hopkins (PTHS).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp trong đó đối tượng được điều trị bằng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng đồng thời, trước hoặc sau khi điều trị với lượng hữu hiệu của hợp chất này, muối dược dụng hoặc chế phẩm dược. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế kênh natri.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp ức chế kênh natri có cổng điện thế trong mẫu sinh học bao gồm cho mẫu sinh học này tiếp xúc với lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó hoặc chế phẩm dược của nó. Theo một khía cạnh khác, kênh natri có cổng điện thế này là $Na_V1.8$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cấp tính, đau mãn tính, đau thần kinh, đau do viêm, bệnh thấp khớp, đau nửa đầu, nhức đầu từng cụm, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do Zona, đau dây thần kinh nói chung, bệnh động kinh, các tình trạng động kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần, lo âu, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trương lực cơ, chứng loạn nhịp, rối loạn vận động, rối loạn thần kinh nội tiết, mất

điều hòa, đa xơ cứng, hội chứng ruột kích thích, không tự chủ, ho do bệnh lý, đau nội tạng, đau do viêm xương khớp, đau dây thần kinh sau Zona, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu, đau cổ, đau nặng, đau khó chữa, đau do cảm thụ thần kinh, cực đau, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau do bệnh ung thư, đột quỵ, thiếu máu cục bộ não, tổn thương do chấn thương não, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chứng đau thắt do căng thẳng gây ra, chứng đau thắt do tập thể dục gây ra, đánh trống ngực, tăng huyết áp, hoặc nhu động dạ dày-ruột bất thường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do ung thư xương đùi; đau xương mãn tính không phải thể ác tính; bệnh viêm khớp dạng thấp; viêm xương khớp; tái phát hẹp cột sống; đau lưng dưới do bệnh thần kinh; hội chứng đau cơ mạc; đau cơ xơ; đau khớp thái dương hàm; đau nội tạng mãn tính, đau bất thường; đau tụy; đau do hội chứng ruột kích thích (IBS); đau đầu cấp tính và mãn tính; đau nửa đầu; đau đầu do căng thẳng; nhức đầu từng cụm; đau thần kinh cấp tính và mãn tính, bệnh đau dây thần kinh sau zona; bệnh thần kinh do tiểu đường; bệnh thần kinh liên quan đến HIV; đau dây thần kinh sinh ba; bệnh thần kinh Charcot-Marie-Tooth; bệnh thần kinh cảm giác di truyền; chấn thương thần kinh ngoại biên; u thần kinh gây đau; tình trạng phóng luồng gần và xa lạc chỗ; bệnh rễ thần kinh; đau thần kinh do hóa trị liệu; đau thần kinh do xạ trị; đau sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú; đau thần kinh trung ương; đau do chấn thương tủy sống; đau sau đột quỵ; đau vùng đồi; hội chứng đau cục bộ phức tạp; đau chi ma; đau khó chữa; đau cấp tính, đau sau phẫu thuật cấp tính; đau cơ xương cấp tính; đau khớp; đau lưng dưới do cơ học; đau cổ; viêm gân; đau do chấn thương; đau do tập thể dục; đau nội tạng cấp tính; viêm thận; viêm ruột thừa; viêm túi mật; tắc ruột; thoát vị; đau ngực, đau tim; đau xương chậu, đau sỏi thận, đau sản khoa cấp tính, đau chuyển dạ; đau do thủ thuật mở tử cung Cesar; đau do viêm cấp tính, chứng nóng như lửa đốt, đau do chấn thương; đau từng cơn cấp tính, bệnh lạc nội mạc tử cung; đau zona thần kinh cấp tính; chứng thiếu máu hồng cầu hình liềm; viêm tụy cấp tính; cực đau; đau hàm mặt; đau do viêm xoang; đau răng; đau do đa xơ cứng (MS); đau ở bệnh trầm cảm; đau do bệnh phong; đau do bệnh Behcet; bệnh u mỡ đau; đau do viêm tĩnh mạch; đau Guillain-Barre; hội chứng đau nhức chân và ngón chân cử động; hội chứng Haglund; đau đỏ đầu chi; đau do bệnh Fabry; bệnh bàng quang và niệu sinh dục; tiểu không tự chủ, ho

do bệnh lý; bàng quang tăng hoạt; hội chứng đau bàng quang; viêm bàng quang kẽ (IC); viêm tuyến tiền liệt; hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS), typ I, hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS) typ II; đau lan rộng, đau tột cùng kịch phát, bệnh ngứa, ù tai, hoặc đau do viêm họng.

Sản xuất thuốc

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sản xuất thuốc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng để ức chế kênh natri có cổng điện thế. Theo một khía cạnh khác, kênh natri có cổng điện thế này là $Na_V1.8$.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau nội tạng, đa xơ cứng, hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, ho do bệnh lý, hoặc chứng loạn nhịp tim.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau mãn tính, đau do bệnh gút, đau thần kinh, đau cơ xương, đau cấp tính, đau do viêm, đau do bệnh ung thư, đau tự phát, đau sau phẫu thuật, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị, đa xơ cứng, Hội chứng Charcot Marie Tooth (bệnh teo cơ Mác), không tự chủ, hoặc chứng loạn nhịp tim.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất này, muối dược dụng, hoặc chế phẩm dược được mô tả ở đây để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do bệnh gút, trong đó đau do bệnh gút bao gồm đau do bệnh viêm đường ruột, đau do bệnh Crohn hoặc đau do viêm bàng quang kẽ.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, bệnh thần kinh sợi nhỏ hoặc bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát. Theo một số khía cạnh, đau thần kinh bao gồm bệnh thần kinh do tiểu đường.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau thần kinh, trong đó đau thần kinh bao gồm bệnh đau dây thần kinh sau zona, đau dây thần kinh do tiểu đường, bệnh thần kinh cảm giác đau liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng rát miệng, đau sau phẫu thuật cắt cụt chi, đau chi ma, u thần kinh gây đau; u thần kinh do chấn thương ; u thần kinh Morton; tổn thương do tình trạng chèn ép thần kinh, tái phát hẹp cột sống, hội chứng ống cổ tay, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa; tổn thương cắt bỏ đây thần kinh, tổn thương cắt bỏ đám rối đây thần kinh cánh tay; hội chứng đau cục bộ phức tạp, đau dây thần kinh do liệu pháp dùng thuốc, đau dây thần kinh do hóa trị liệu ung thư, đau dây thần kinh do liệu pháp kháng retrovirut; đau sau chấn thương tủy sống, bệnh thần kinh sợi nhỏ, bệnh thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh thần kinh cảm giác tự phát hoặc bệnh thần kinh tự chủ dây thần kinh sinh ba.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương. Theo một số khía cạnh đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cơ xương, trong đó đau cơ xương bao gồm đau do viêm xương khớp, đau lưng, đau do lạnh, chứng nóng như lửa đốt hoặc đau răng.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp hoặc đau âm hộ mãn tính.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do viêm, trong đó đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau tự phát, trong đó đau tự phát bao gồm đau do xơ cơ.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị ho do bệnh lý.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau cấp tính. Theo một số khía cạnh, đau cấp tính bao gồm đau sau phẫu thuật cấp tính.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng).

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau ở đường khâu thoát vị.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị đau nội tạng. Theo một số khía cạnh, đau nội tạng bao gồm đau nội tạng do phẫu thuật tạo hình thành bụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc chế phẩm dược của nó, để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng ở đối tượng bị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm đa xơ cứng. Theo một số khía cạnh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm hội chứng Pitt Hopkins (PTHS).

Còn theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được sử dụng đồng thời, trước hoặc sau khi điều trị với hợp chất này hoặc chế phẩm dược. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế kênh natri.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của đau cấp tính, đau mãn tính, đau thần kinh, đau do viêm, bệnh thấp khớp, đau nửa đầu, nhức đầu từng cụm, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do Zona, đau dây thần kinh nói chung, bệnh động kinh, các tình trạng động kinh, rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn tâm thần, lo âu, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trương lực cơ, chứng loạn nhịp, rối loạn vận động, rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, đa xơ cứng, hội chứng ruột kích thích, không tự chủ, ho do bệnh lý, đau nội tạng, đau do viêm xương khớp, đau dây thần kinh sau Zona, bệnh thần kinh do tiểu đường, đau rễ thần kinh, đau thần kinh tọa, đau lưng, đau đầu, đau cổ, đau nặng, đau khó chữa, đau do cảm thụ thần kinh, cực đau, đau sau phẫu thuật (ví dụ, đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau ở đường khâu thoát vị hoặc đau do phẫu thuật tạo hình thành bụng), đau do bệnh ung thư, đột quỵ, thiếu máu cục bộ não, tổn thương do chấn thương não, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, chứng đau thắt do stress gây ra, chứng đau thắt do tập thể dục gây ra, đánh trống ngực, tăng huyết áp, hoặc nhu động dạ dày-ruột bất thường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó để sản xuất thuốc nhằm sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của đau do ung thư xương đùi; đau xương mãn

tính không phải thể ác tính; bệnh viêm khớp dạng thấp; viêm xương khớp; tái phát hẹp cột sống; đau lưng dưới do bệnh thần kinh; hội chứng đau cơ mạc; đau cơ xơ; đau khớp thái dương hàm; đau nội tạng mãn tính, đau bất thường; đau tụy; đau do hội chứng ruột kích thích (IBS); đau đầu cấp tính và mãn tính; đau nửa đầu; đau đầu do căng thẳng; nhức đầu từng cụm; đau thần kinh cấp tính và mãn tính, bệnh đau dây thần kinh sau zona; bệnh thần kinh do tiểu đường; bệnh thần kinh liên quan đến HIV; đau dây thần kinh sinh ba; bệnh thần kinh Charcot-Marie-Tooth; bệnh thần kinh cảm giác di truyền; chấn thương thần kinh ngoại biên; u thần kinh gây đau; tình trạng phóng luồng gần và xa lạc chỗ; bệnh rễ thần kinh; đau thần kinh do hóa trị liệu; đau thần kinh do xạ trị; đau sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú; đau thần kinh trung ương; đau do chấn thương tủy sống; đau sau đột quỵ; đau vùng đồi; hội chứng đau cục bộ phức tạp; đau chi ma; đau khó chữa; đau cấp tính, đau sau phẫu thuật cấp tính; đau cơ xương cấp tính; đau khớp; đau lưng dưới do cơ học; đau cổ; viêm gân; đau do chấn thương; đau do tập thể dục; đau nội tạng cấp tính; viêm thận; viêm ruột thừa; viêm túi mật; tắc ruột; thoát vị; đau ngực, đau tim; đau xương chậu, đau sỏi thận, đau sản khoa cấp tính, đau chuyển dạ; đau do thủ thuật mở tử cung Cesar; viêm cấp tính, chứng nóng như lửa đốt, đau do chấn thương; đau từng cơn cấp tính, bệnh lạc nội mạc tử cung; đau zona thần kinh cấp tính; chứng thiếu máu hồng cầu hình liềm; viêm tụy cấp tính; cực đau; đau hàm mặt; đau do viêm xoang; đau răng; đau do đa xơ cứng (MS); đau ở bệnh trầm cảm; đau do bệnh phong; đau do bệnh Behcet; bệnh u mỡ đau; đau do viêm tĩnh mạch; đau Guillain-Barre; hội chứng đau nhức chân và ngón chân cử động; hội chứng Haglund; đau đỏ đầu chi; đau do bệnh Fabry; bệnh bàng quang và niệu sinh dục; tiểu không tự chủ; ho do bệnh lý; bàng quang tăng hoạt; hội chứng đau bàng quang; viêm bàng quang kẽ (IC); viêm tuyến tiền liệt; hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS) typ I; hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS) typ II; đau lan rộng, đau tột cùng kịch phát, bệnh ngứa, ù tai, hoặc đau do viêm họng.

Phương thức sử dụng các muối dược dụng và các chế phẩm

Theo các phương án nhất định của sáng chế "lượng hữu hiệu" của hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều tình trạng được nêu ở trên.

Các hợp chất, các muối và chế phẩm, theo phương pháp của sáng chế, có thể được cho dùng bằng cách sử dụng lượng bất kỳ và đường dùng bất kỳ có hiệu quả trong việc điều trị

hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều bệnh đau hoặc không đau được nêu ở đây. Lượng chính xác cần thiết sẽ khác nhau tùy theo đối tượng, tùy thuộc vào loài, độ tuổi và tình trạng chung của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, tác nhân cụ thể, phương thức sử dụng và các yếu tố tương tự. Các hợp chất, các muối, và các chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là được tạo công thức bào chế ở dạng đơn vị liều lượng để dễ sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Thuật ngữ "dạng đơn vị liều lượng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị tác nhân riêng biệt về mặt vật lý phù hợp với đối tượng được điều trị. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng liều lượng sử dụng hàng ngày tổng cộng của các hợp chất, các muối, và các chế phẩm theo sáng chế sẽ được bác sĩ phụ trách chính quyết định trong phạm vi phán đoán y khoa hợp lý. Mức liều hiệu quả đặc hiệu cho đối tượng hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ nào sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm rối loạn được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn; hoạt tính của các hợp chất hoặc muối cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn uống của đối tượng; thời gian sử dụng, cách sử dụng và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc cùng với hợp chất hoặc muối đặc hiệu được sử dụng, và các yếu tố tương tự đã được biết rõ trong lĩnh vực y tế. Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là động vật, tốt hơn là động vật có vú và tốt nhất là người.

Các chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được sử dụng cho người và các động vật khác qua đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể não, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (như thuốc bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ giọt), đường má miệng, như đường phun vào mũi hoặc vào miệng, hoặc các đường tương tự, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị. Theo một số phương án nhất định, các hợp chất, các muối, và các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa với các mức liều lượng khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg, hoặc khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg trọng lượng cơ thể của mỗi đối tượng cho mỗi ngày, một hoặc nhiều lần một ngày, hữu hiệu để có được hiệu quả điều trị mong muốn. Các dạng bào chế lỏng để sử dụng theo đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở các dạng nhũ dịch, vi nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, xi-rô và cồn ngọt dược dụng. Ngoài hợp chất hoạt tính hoặc muối ra, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như nước hoặc các dung môi khác, chất hòa

tan và chất nhũ hóa như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzen benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các loại dầu (cụ thể là dầu hạt bông, lạc, ngô, mầm, ô liu, thầu dầu, và dầu mè), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, polyetylen của sorbitan và các hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trơ, các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm cả các chất phụ trợ chẳng hạn như chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo hương thơm.

Các dạng chế phẩm tiêm, ví dụ, hỗn dịch tiêm vô trùng hoặc dung dịch có thể được bào chế theo lĩnh vực đã biết này bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt hoặc các chất tạo nhũ dịch phù hợp. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ dịch tiêm vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng không độc dùng ngoài đường tiêu hóa được, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất mang và dung môi dược dụng mà có thể sử dụng được là nước, dung dịch Ringer, dung dịch theo Dược điển Hoa Kỳ (U.S.P.) và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng, cố định thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, loại dầu không bay hơi dịu ngọt bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng để bào chế các chế phẩm tiêm.

Các công thức chế phẩm tiêm có thể được khử trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua bộ lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp các chất khử trùng dưới dạng các chế phẩm rắn vô trùng có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng.

Để kéo dài tác dụng của các hợp chất theo sáng chế, việc làm chậm sự hấp thụ của các hợp chất từ việc tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ thường được mong muốn. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng chứa vật liệu tinh thể hoặc vô định hình với độ hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của hợp chất sau đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, tốc độ hòa tan có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Ngoài ra, sự hấp thụ chậm của dạng hợp chất sử dụng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch hợp chất trong chất mang dầu. Các dạng thuốc tiêm phóng thích chậm được bào chế bằng cách tạo các chất nền vi bao nang của hợp chất trong các polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ hợp chất với polyme và bản chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng hợp chất có thể

được kiểm soát. Các ví dụ về các polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly (orthoeste) và poly(anhydrit). Các công thức chế phẩm tiêm phóng thích chậm cũng được bào chế bằng cách bẫy các hợp chất trong liposom hoặc vi nhũ thể tương thích với các mô cơ thể.

Các chế phẩm dùng theo đường trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn là thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất hoặc muối theo sáng chế với các tá dược hoặc chất mang không gây kích thích thích hợp như bơ ca cao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho thuốc đạn mà ở trạng thái rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng ở trạng thái lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng các hợp chất hoạt tính.

Các dạng bào chế rắn để sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, thuốc viên, thuốc bột và thuốc hạt. Ở dạng bào chế rắn như vậy, hợp chất hoạt tính hoặc muối được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng trơ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) các chất gia trọng hoặc chất độn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silicic, b) các chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidinon, sucroza, và gôm arabic, c) các chất làm ẩm như glyxerol, d) các chất gây rã thuốc như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat nhất định và natri cacbonat, e) chất làm chậm dung dịch như parafin, f) chất làm tăng tốc độ hấp thụ như hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ướt như, ví dụ, chất rượu xetyl và glyxerol monostearat, h) các chất hấp phụ như cao lanh và đất sét bentonit, và i) chất bôi trơn như bột đá tan, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và thuốc viên, dạng bào chế cũng có thể bao gồm các chất đệm.

Các chế phẩm rắn loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự. Các dạng bào chế rắn là viên nén, viên bao đường, viên nang, thuốc viên và thuốc hạt có thể được bào chế với các chất phủ và vỏ như chất phủ tan trong ruột và các chất phủ khác đã được biết rõ khác trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Các dạng bào chế này có thể tùy ý chứa các chất cản quang và cũng có thể có hợp phần để chế phẩm này chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc tốt hơn là, trong một phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo cách trì hoãn. Các ví dụ về các chế phẩm thể vùi có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp. Các chế phẩm rắn có dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như

polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Các hợp chất hoạt tính cũng có thể ở dạng vi nang với một hoặc nhiều tá dược như đã nêu ở trên. Các dạng bào chế rắn là viên nén, viên bao đường, viên nang, thuốc viên và thuốc hạt có thể được bào chế với các chất phủ và vỏ như chất phủ tan trong ruột, chất phủ kiểm soát giải phóng và chất phủ khác đã biết rõ trong lĩnh vực này bào chế dược phẩm. Ở dạng bào chế rắn như vậy, hợp chất hoạt tính hoặc muối có thể được trộn lẫn với ít nhất một chất pha loãng trơ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng bào chế như vậy cũng có thể bao gồm, như thực tế thông thường, các chất bổ sung khác ngoài các chất pha loãng trơ, ví dụ, chất bôi trơn cho viên nén và các chất trợ viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp viên nang, viên nén và thuốc viên, các dạng bào chế cũng có thể bao gồm các chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và cũng có thể có thành phần để chế phẩm chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc tốt hơn là, trong đoạn nhất định của đường ruột, tùy ý, theo cách trì hoãn. Ví dụ về các chế phẩm thể vùi có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Các dạng bào chế dùng khu trú hoặc qua da của hợp chất hoặc muối theo sáng chế này bao gồm thuốc mỡ, thuốc nhão, thuốc kem, thuốc rửa, gel, bột, dung dịch, thuốc xịt, thuốc xông hít hoặc cao dán chứa thuốc. Thành phần hoạt tính được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản hoặc chất đệm cần thiết bất kỳ có thể được yêu cầu. Công thức chế phẩm dùng qua mắt, thuốc nhỏ tai và thuốc nhỏ mắt cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế dự tính việc sử dụng các cao dán chứa thuốc thấm qua da, có thêm lợi ích là cung cấp sự giải phóng có kiểm soát của hợp chất cho cơ thể. Các dạng bào chế như vậy có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc phân phối hợp chất trong môi trường thích hợp. Các chất tăng cường hấp thụ cũng có thể được sử dụng để tăng thông lượng của hợp chất trên da. Tốc độ có thể được kiểm soát bằng cách cung cấp màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách phân tán hợp chất trong chất nền polyme hoặc gel.

Như được mô tả chung ở trên, các hợp chất theo sáng chế hữu ích làm các chất ức chế các kênh natri có cổng điện thế. Theo một phương án, các hợp chất là các chất ức chế $Na_V1.8$ và do đó, không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các hợp chất, các muối và các chế phẩm này đặc biệt hữu ích để điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở đó sự hoạt hóa hoặc tăng hoạt tính của $Na_V1.8$ có liên quan đến bệnh, tình trạng hoặc rối loạn. Khi sự hoạt hóa hoặc tăng hoạt tính của $Na_V1.8$ có liên

quan đến bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cũng có thể được gọi là "bệnh, tình trạng hoặc rối loạn do $Na_V1.8$ gián tiếp gây ra". Theo đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đưa ra phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn trong đó sự hoạt hóa hoặc tăng hoạt tính của $Na_V1.8$ có liên quan đến tình trạng bệnh này.

Hoạt tính của hợp chất được sử dụng trong sáng chế này ở dạng chất ức chế $Na_V1.8$ có thể được thử nghiệm theo các phương pháp được mô tả chung trong Công bố đơn quốc tế số WO 2014/120808 A9 và Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 2014/0213616 A1, cả hai tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn, các phương pháp được mô tả ở đây, và các phương pháp khác đã biết và sẵn có đối với một người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Tác nhân trị liệu bổ sung

Cũng cần hiểu rằng các hợp chất, các muối và các chế phẩm dược dụng theo sáng chế có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp, nghĩa là, các hợp chất, các muối và các chế phẩm dược dụng có thể được sử dụng đồng thời, trước, hoặc sau, một hoặc nhiều liệu pháp trị liệu hoặc quy trình y tế mong muốn khác. Sự kết hợp cụ thể của các liệu pháp (liệu pháp trị liệu hoặc quy trình y tế) để sử dụng trong chế độ trị liệu kết hợp sẽ tính đến khả năng tương thích của các liệu pháp trị liệu và/hoặc quy trình mong muốn và hiệu quả trị bệnh mong muốn đạt được. Cũng cần hiểu rằng các liệu pháp được sử dụng có thể đạt được hiệu quả mong muốn đối với cùng một rối loạn (ví dụ, hợp chất sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với một tác nhân khác được sử dụng để điều trị cùng một rối loạn), hoặc chúng có thể đạt được những hiệu quả khác nhau (ví dụ, kiểm soát các tác dụng phụ bất kỳ). Như được sử dụng ở đây, các tác nhân trị liệu bổ sung thường được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng cụ thể, được biết là "thích hợp cho bệnh hoặc tình trạng đang được điều trị." Ví dụ, các tác nhân trị liệu bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở: thuốc giảm đau không opioid (các hợp chất indol như Etodolac, Indomethacin, Sulindac, Tolmetin; các naphtylalkanon như Nabumetoe; các hợp chất oxicam như Piroxicam; các dẫn xuất para-aminophenol, như Axetaminophen; các axit propionic như Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxen natri, Oxaprozin; các salixylat như Aspirin, Cholin magie trisalixylat, Diflunisal; các fenamat như axit meclofenamic, axit

Mefenamic; và các pyrazol như Phenylbutazon); hoặc các chất chủ vận opioid (narcotic) (như Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin, Methadon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Propoxyphen, Buprenorphin, Butorphanol, Dezoxin, Nalbuphin, và Pentazoxin). Ngoài ra, các phương pháp giảm đau không dùng thuốc có thể được sử dụng cùng với việc sử dụng một hoặc nhiều các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các phương pháp gây mê (truyền vào trong cột sống, phong bế thần kinh), phẫu thuật thần kinh (phân hủy thần kinh các con đường thần kinh trung ương), kích thích thần kinh (kích thích thần kinh điện qua da, kích thích cột sống lưng), điều trị vật lý (vật lý trị liệu, dụng cụ y tế, nhiệt điện) hoặc tâm lý (phương pháp nhận thức-thôi miên, phản hồi sinh học, hoặc phương pháp hành vi) cũng có thể được sử dụng. Các tác nhân hoặc phương pháp trị liệu thích hợp bổ sung được mô tả chung trong sổ tay The Merck Manual, Tái bản lần thứ mười chín, Ed. Robert S. Porter và Justin L. Kaplan, Merck Sharp &Dohme Corp., công ty con của Merck & Co., Inc., 2011, và trang web của Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm, www.fda.gov, toàn bộ các nội dung này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án khác, các tác nhân trị liệu thích hợp bổ sung được lựa chọn từ các chất sau:

(1) chất giảm đau opioid, ví dụ morphin, heroin, hydromorphon, oxymorphon, levorphanol, levallorphan, methadon, meperidin, fentanyl, cocain, codein, dihydrocodein, oxycodon, hydrocodon, propoxyphen, nalmefen, nalorphin, naloxon, naltrexon, buprenorphin, butorphanol, nalbuphin, pentazocin, hoặc difelikefalin;

(2) thuốc kháng viêm nonsteroit (NSAID), ví dụ aspirin, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen (bao gồm nhưng không giới hạn ở ibuprofen tiêm tĩnh mạch (ví dụ, Caldolor®)), indomethaxin, ketoprofen, ketorolac (bao gồm nhưng không giới hạn ở ketorolac trometamin (ví dụ, Toradol®)), axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, IV meloxicam (ví dụ, Anjeso®), nabumeton, naproxen, nimesulit, nitroflurbiprofen, olsalazin, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, sulindac, tolmetin hoặc zomepirac;

(3) thuốc an thần barbiturat, ví dụ amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, thiamylal hoặc thiopental;

(4) benzodiazepin có tác dụng an thần, ví dụ chlordiazepoxit, clorazepat, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam hoặc triazolam;

(5) chất đối kháng histamin (H_1) có tác dụng an thần, ví dụ diphenhydramin, pyrilamin, promethazin, chlorpheniramin hoặc chlorxyclizin;

(6) chất an thần như glutethimit, meprobamat, methaqualon hoặc dichloralphenazon;

(7) thuốc giãn cơ xương, ví dụ baclofen, carisoprodol, chlorzoxazon, xyclobenzaprin, methocarbamol hoặc orphenadrin;

(8) chất đối kháng thụ thể NMDA, ví dụ dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-metylmorphinan) hoặc chất chuyển hóa của nó dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-metylmorphinan), ketamin, memantin, pyroloquinolin quinin, axit cis-4-(phosphonometyl)-2- piperidincarboxylic, budipin, EN-3231 (MorphiDex®), chế phẩm dạng kết hợp của morphin và dextromethorphan), topiramat, neramexan hoặc perzinfotel bao gồm chất đối kháng NR2B, ví dụ ifenprodil, traxoprodil hoặc (-)-(R)-6-{2-[4-(3-flophenyl)-4-hydroxy-l- piperidinyl]-l-hydroxyetyl-3,4-dihydro-2(lH)-quinolinon;

(9) thuốc chẹn giao cảm alpha, ví dụ doxazosin, tamsulosin, clonidin, guanfaxin, dexmedetomidin, modafinil, hoặc 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metan-sulfonamido-l, 2,3,4- tetrahydroisoquinolin-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazolin;

(10) chất chống trầm cảm ba vòng, ví dụ desipramin, imipramin, amitriptylin hoặc nortriptylin;

(11) chất chống co giật, ví dụ carbamazepin (Tegretol®), lamotrigin, topiramat, lacosamit (Vimpat®) hoặc valproat;

(12) chất đối kháng tachykinin (NK), cụ thể là chất đối kháng NK-3, NK-2 hoặc NK-1, ví dụ (alphaR,9R)-7-[3,5-bis(triflometyl)benzyl]-8,9,10,11 -tetrahydro-9-metyl-5-(4-metylphenyl)-7H-[l,4]diazocino[2,l-g][l,7]-naphthyridin-6-13-dion (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(lR)-l-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]etoxy-3-(4-flophenyl)-4-morpholinyl]-metyl]-l,2-dihydro-3H-l,2,4-triazol-3-on (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant hoặc 3-[[2-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl]-metylamino]-2-phenylpiperidin (2S,3S);

(13) chất đối kháng muscarin, ví dụ oxybutynin, tolterodin, propiverin, tropsium clorua, darifenaxin, solifenaxin, temiverin và ipratropium;

(14) chất ức chế chọn lọc COX-2, ví dụ celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, hoặc lumiracoxib;

(15) chất giảm đau từ nhựa than đá, cụ thể là paraxetamol;

(16) thuốc an thần như droperidol, chlorpromazin, haloperidol, perphenazin, thioridazin, mesoridazin, trifluoperazin, fluphenazin, clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon,

quetiapin, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserin, iloperidon, perospiron, racloprit, zotepin, bifeprunox, asenapin, lurasidon, amisulprit, balaperidon, palindore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® hoặc sarizotan;

(17) chất chủ vận thụ thể vanilloid (ví dụ resinferatoxin hoặc civamit) hoặc chất đối kháng (ví dụ capsazepin, GRC-15300);

(18) chất chẹn giao cảm beta như propranolol;

(19) chất gây tê tại chỗ như mexiletin;

(20) corticosteroit như dexamethason;

(21) chất chủ vận thụ thể hoặc chất đối kháng 5-HT, cụ thể là chất chủ vận 5-$HT_{1B/1D}$ như eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan hoặc rizatriptan;

(22) chất đối kháng thụ thể 5-HT_{2A} như R(+)-alpha-(2,3-dimetoxy-phenyl)-l-[2-(4-flophenyletyl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);

(23) chất giảm đau cholin (nicotinic), như isproniclin (TC-1734), (E)-N-metyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-l-amin (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinylmetoxy)-2-clopyridin (ABT-594) hoặc nicotin;

(24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), IV Tramadol, Tapentadol ER (Nucynta®);

(25) chất ức chế PDE5, như 5-[2-etoxy-5-(4-metyl-l-piperazinyl-sulphonyl)phenyl]-l-metyl-3-n-propyl-l,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioxyphenyl)-pyrazino[2',l':6,l]-pyrido[3,4-b]indol-l,4-dion (IC-351 hoặc tadalafil), 2-[2-etoxy-5-(4-etyl-piperazin-l-yl-l-sulphonyl)-phenyl]-5-metyl-7-propyl-3H-imidazo[5,l-f][l,2,4]triazin-4-on (vardenafil), 5-(5-axetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(l-etyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on, 5-(5-axetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(l-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on, 5-[2-etoxy-5-(4-etylpiperazin-l-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-etyl-2-[2-metoxyetyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, 4-[(3-clo-4-metoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-l-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrimidin-5-carboxamit, 3-(l-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-lH-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(l-metylpyrolidin-2-yl)etyl]-4-propoxybenzensulfonamit;

(26) phối tử alpha-2-delta như gabapentin (Neurontin®), gabapentin GR (Gralise®), gabapentin, enacarbil (Horizant®), pregabalin (Lyrica®), 3-metyl gabapentin, axit (l[alpha],3[alpha],5[alpha])(3-amino-metyl-bixyclo[3.2.0]hept-3-yl)-axetic, axit (3S,5R)-

3-aminometyl-5-metyl-heptanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyl-heptanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyl-octanoic, (2S,4S)-4-(3-clophenoxy)prolin, (2S,4S)-4-(3-flobenzyl)-prolin, axit [(lR,5R,6S)-6-(aminometyl)bixyclo[3.2.0]hept-6-yl]axetic, 3-(l-aminometyl-xyclohexylmetyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-xycloheptyl]-metylamin, axit (3S,4S)-(l-aminometyl-3,4-dimetyl-xyclopentyl)-axetic, axit (3S,5R)-3-aminometyl-5-metyl-octanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyl-nonanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyl-octanoic, axit (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetyl-heptanoic và axit (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetyl-octanoic;

(27) cannabinoit như KHK-6188;

(28) chất đối kháng thụ thể glutamat typ phụ 1 hướng chuyển hóa (mGluRl);

(29) chất ức chế tái hấp thu serotonin như sertralin, chất chuyển hóa sertralin demetylsertralin, fluoxetin, norfluoxetin (chất chuyển hóa fluoxetin desmetyl), fluvoxamin, paroxetin, citalopram, chất chuyển hóa citalopram desmetylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramin, femoxetin, ifoxetin, xyanodothiepin, litoxetin, dapoxetin, nefazodon, ericlamin và trazodon;

(30) chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (norepinphrin), như maprotilin, lofepramin, mirtazepin, oxaprotilin, fezolamin, tomoxetin, mianserin, bupropion, bupropion chất chuyển hóa hydroxybupropion, nomifensin và viloxazin (Vivalan®), cụ thể là chất ức chế tái hấp thu noradrenalin chọn lọc như reboxetin, cụ thể là (S,S)-reboxetin;

(31) chất ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin kép, như venlafaxin, chất chuyển hóa venlafaxin O-desmetylvenlafaxin, clomipramin, chất chuyển hóa clomipramin desmetylclomipramin, duloxetin (Cymbalta®), milnacipran và imipramin;

(32) chất ức chế nitric oxit synthaza dễ cảm ứng (iNOS) như S-[2-[(l-iminoetyl)amino]etyl]-L-homoxystein, S-[2-[(l-iminoetyl)-amino]etyl]-4,4-dioxo-L-xystein, S-[2-[(l-iminoetyl)amino]etyl]-2-metyl-L-xystein, axit (2S,5Z)-2-amino-2-metyl-7-[(l-iminoetyl)amino]-5-heptenoic, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hydroxy-l-(5-thiazolyl)-butyl]thio]-S-clo-S-pyridincarbonitril; 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hydroxy-l-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-clobenzonitril, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]thio]-5-thiazolbutanol, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hydroxy-l-(5-thiazolyl) butyl]thio]-6-(triflometyl)-3-pyridincarbonitril, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-clobenzonitril, N-[4-[2-(3-clobenzylamino)etyl]phenyl]thiophen-2-carboxamidin, NXN-462, hoặc guanidinoetyldisulfit;

(33) chất ức chế axetylcholinsteraza như donepezil;

(34) chất đối kháng prostaglandin E2 kiểu phụ 4 (EP4) như *N*-[({2-[4-(2-etyl-4,6- dimetyl-lH-imidazo[4,5-c]pyridin-l-yl)phenyl]etyl}amino)-carbonyl]-4- metylbenzensulfonamit hoặc axit 4-[(15)-l-({[5-clo-2-(3-flophenoxy)pyridin-3- yl]carbonyl}amino)etyl]benzoic;

(35) chất đối kháng leukotrien B4; như axit l-(3-biphenyl-4-ylmetyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-xyclopentancarboxylic (CP- 105696), axit 5-[2-(2-Carboxyetyl)-3-[6-(4-metoxyphenyl)-5E-hexenyl]oxyphenoxy]-valeric (ONO-4057) hoặc DPC-11870;

(36) chất ức chế 5-lipoxygenaza, như zileuton, 6-[(3-flo-5-[4-metoxy-3,4,5,6- tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-metyl]-l-metyl-2-quinolon (ZD-2138), hoặc 2,3,5- trimetyl-6-(3-pyridylmetyl)-l,4-benzoquinon (CV-6504);

(37) chất phong bế kênh natri, như lidocain, lidocain cộng kem tetracain (ZRS-201) hoặc eslicarbazepin axetat;

(38) chất phong bế $Na_V1.7$, như XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, BIIB-074 (Vixotrigine), BIIB-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 và như các chất được mô tả trong WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, hoặc WO2013/109521 (US2015005304), toàn bộ nội dung của đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

(38a) chất phong bế $Na_V1.7$ như (2-benzylspiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl)-(4-isopropoxy-3-metyl-phenyl)metanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-[3-metoxy-4-[2-(triflometoxy)etoxy]benzoyl]-2,4-dimetyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, [8-flo-2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]-(4-isobutoxy-3-metoxy-phenyl)metanon, 1-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-3-[2-(3,4-dimetylphenoxy)etoxy]propan-2-ol, (4-butoxy-3-metoxy-phenyl)-[2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon, [8-flo-2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]-(5-isopropoxy-6-metyl-2-pyridyl)metanon, (4-isopropoxy-3-metyl-phenyl)-[2-metyl-6-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon, 5-[2-metyl-4-[2-metyl-6-(2,2,2-trifloaxetyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-

carbonyl]phenyl]pyridin-2-carbonitril, (4-isopropoxy-3-metyl-phenyl)-[6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydro-2H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-[3-metoxy-4-[2-(triflometoxy)etoxy]benzoyl]-2-metyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-(5-isopropoxy-6-metyl-pyridin-2-carbonyl)-3,3-dimetyl-spiro[2,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-(5-isopentyloxypyridin-2-carbonyl)-2-metyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, (4-isopropoxy-3-metoxy-phenyl)-[2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-(5-isopentyloxypyridin-2-carbonyl)-2,4-dimetyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, 1-[(3S)-2,3-dimetyl-1'-[4-(3,3,3-triflopropoxymetyl)benzoyl]spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]-2,2,2-triflo-etanon, [8-flo-2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]-[3-metoxy-4-[(1R)-1-metylpropoxy]phenyl]metanon, 2,2,2-triflo-1-[1'-(5-isopropoxy-6-metyl-pyridin-2-carbonyl)-2,4-dimetyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]etanon, 1-[1'-[4-metoxy-3-(triflometyl)benzoyl]-2-metyl-spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-6-yl]-2,2-dimetyl-propan-1-on, (4-isopropoxy-3-metyl-phenyl)-[2-metyl-6-(triflometyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon, [2-metyl-6-(1-metylxyclopropancarbonyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]-[4-(3,3,3-triflopropoxymetyl)phenyl]metanon, 4-bromo-N-(4-bromophenyl)-3-[(1-metyl-2-oxo-4-piperidyl)sulfamoyl]benzamit hoặc (3-clo-4-isopropoxy-phenyl)-[2-metyl-6-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)spiro[3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-1,4'-piperidin]-1'-yl]metanon.

(39) chất phong bế $Na_V1.8$, như PF-04531083, PF-06372865 và như các chất được mô tả trong WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561), WO2015/089361 (US20150166589), WO2019014352 (US20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187, và WO2020/092667 (US2020140411), toàn bộ nội dung của đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

(39a) chất phong bế $Na_V1.8$ như 4,5-diclo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-4-(perfloetyl)benzamit, 4,5-diclo-2-(4-flophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 4,5-diclo-2-(3-flo-4-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit, N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)-4-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-4-(perfloetyl)benzamit, 5-clo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit, 5-clo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 4-clo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 5-clo-2-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzamit, 2-((5-flo-2-hydroxybenzyl)oxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit, N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(o-tolyloxy)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(2,4-diflophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit, N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2-(2-(triflometoxy)phenoxy)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flophenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metyl-phenoxy)-N-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit, [4-[[2-(4-flo-2-metyl-phenoxy)-4-(triflometyl)benzoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl dihydro phosphat, 2-(4-flo-2-(metyl-d_3)phenoxy)-N-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit, (4-(2-(4-flo-2-(metyl-d_3)phenoxy)-4-(triflometyl)benzamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl dihydro phosphat, 3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(2-clo-4-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, axit 4-(3-(4-(triflometoxy)phenoxy)quinoxalin-2-carboxamido)picolinic, 2-(2,4-diflophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinolin-3-carboxamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinolin-3-carboxamit, 3-(2,4-diflophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, N-(3-sulfamoylphenyl)-2-(4-

(triflometoxy)phenoxy)quinolin-3-carboxamit, N-(3-sulfamoylphenyl)-3-(4-(triflometoxy)phenoxy)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(4-clo-2-metylphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, axit 5-(3-(4-(triflometoxy)phenoxy)quinoxalin-2-carboxamido)picolinic, 3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(pyridin-4-yl)quinoxalin-2-carboxamit, 3-(4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoxalin-2-carboxamit, N-(3-xyanophenyl)-3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)quinoxalin-2-carboxamit, N-(4-carbamoylphenyl)-3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)quinoxalin-2-carboxamit, axit 4-(3-(4-(triflometoxy)phenoxy)quinoxalin-2-carboxamido)benzoic, N-(4-xyanophenyl)-3-(4-flo-2-metoxyphenoxy)quinoxalin-2-carboxamit, axit 5-(4,5-diclo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)benzamido)picolinic, axit 5-(2-(2,4-dimetoxyphenoxy)-4,6-bis(triflometyl)benzamido)picolinic, axit 4-(4,5-diclo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)benzamido)benzoic, axit 5-(2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-4,6-bis(triflometyl)benzamido)picolinic, axit 4-(2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-4-(perfloetyl)benzamido)benzoic, axit 5-(2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-4-(perfloetyl)benzamido)picolinic, axit 4-(2-(4-flo-2-metylphenoxy)-4-(triflometyl)benzamido)benzoic, axit 5-(4,5-diclo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)benzamido)picolinic, axit 4-(2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-(perfloetyl)benzamido)benzoic, axit 4-(2-(4-flo-2-metylphenoxy)-4-(perfloetyl)benzamido)benzoic, axit 4-(4,5-diclo-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)benzamido)benzoic, axit 4-(4,5-diclo-2-(4-clo-2-metylphenoxy)benzamido)benzoic, axit 5-(4-(tert-butyl)-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)benzamido)picolinic, axit 5-(4,5-diclo-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)benzamido)picolinic, axit 4-(4,5-diclo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)benzamido)benzoic, axit 5-(4,5-diclo-2-(2,4-dimetoxyphenoxy)benzamido)picolinic, axit 5-(4,5-diclo-2-(2-clo-4-flophenoxy)benzamido)picolinic, axit 5-(4,5-diclo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)benzamido)picolinic, axit 4-(4,5-diclo-2-(4-clo-2-metoxyphenoxy)benzamido)benzoic, axit 5-(4,5-diclo-2-(2,4-diflophenoxy)benzamido)picolinic, 2-(4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4-(triflometyl)benzamit,

2-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4-(triflometyl)benzamit, 2-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-6-(triflometyl)benzamit, 2-(2-clo-4-flophenoxy)-5-(diflometyl)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-flophenoxy)-4-(perfloetyl)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-4-(perfloetyl)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit, 5-clo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 4,5-diclo-2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2,4-diclo-6-(4-clo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2,4-diclo-6-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4,6-bis(triflometyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4,6-bis(triflometyl)benzamit, 5-clo-2-(2-clo-4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4-(triflometoxy)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)-4-(triflometyl)benzamit, 4,5-diclo-2-(4-flophenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(4-flo-2-metoxyphenoxy)-4-(perfloetyl)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 5-flo-2-(4-flo-2-metylphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, 2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-xyano-N-(3-sulfamoylphenyl)benzamit, N-(3-sulfamoylphenyl)-2-(4-(triflometoxy)phenoxy)-4-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-(triđoteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-(triđoteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometoxy)benzamit, 4-[[2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, 4-[[3-clo-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, 4-[[2-flo-6-[2-(triđoteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(diflometyl)-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]benzamit, 4-[[2-flo-6-[2-(triđoteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometoxy)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-6-[2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy]-2-flo-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2,3,4-

triflo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]benzamit, N-(2-carbamoyl-4-pyridyl)-3-flo-5-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-2-(triflometyl)pyridin-4-carboxamit, 4-[[6-[2-(diflometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-2-flo-3-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-6-[3-clo-4-(triflometoxy)phenoxy]-2-flo-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, N-(4-carbamoyl-3-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, 4-[[2-flo-6-[2-(triđơteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-4-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-5-(1,1,2,2,2-pentafloetyl)benzamit, 4-[[4-(diflometoxy)-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzamit, 4-[[4-xyclopropyl-2-flo-6-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-5-flo-2-[2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-4-(triflometyl)benzamit, 5-[[2-flo-6-[2-(triđơteriometoxy)-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit, N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-2-flo-6-(4-flophenoxy)-3-(triflometyl)benzamit, hoặc 4-[[2-flo-6-[3-flo-2-metoxy-4-(triflometoxy)phenoxy]-3-(triflometyl)benzoyl]amino]pyridin-2-carboxamit;

(40) chất phong bế Nav1.7 và Nav1.8 kết hợp, như DSP-2230, Lohocla201 hoặc BL-1021;

(41) chất đối kháng 5-HT3, như ondansetron;

(42) chất chủ vận thụ thể TPRV 1, như capsaicin (NeurogesX®, Qutenza®); và các muối dược dụng và các solvat của nó;

(43) chất đối kháng thụ thể nicotinic, như vareniclin;

(44) chất đối kháng kênh canxi typ N, như Z-160;

(45) chất đối kháng yếu tố tăng trưởng thần kinh, như tanezumab;

(46) chất kích thích endopeptidaza, như senrebotaza;

(47) chất đối kháng angiotensin II, như EMA-401;

(48) axetaminophen (bao gồm nhưng không giới hạn ở axetaminophen trong tĩnh mạch (ví dụ, Ofirmev®));

(49) bupivacain (bao gồm nhưng không giới hạn ở hỗn dịch tiêm liposom bupivacain (ví dụ, Exparel®), bupivacain ER (Posimir), bupivacain colagen (Xaracoll) và bupivacain qua da (Eladur®)); và

(50) dạng kết hợp bupivacain và meloxicam (ví dụ, HTX-011).

Theo một phương án, các tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp được chọn từ V-116517, Pregabalin, Pregabalin giải phóng có kiểm soát, Ezogabin (Potiga®). Kem bôi tại chỗ Ketamin/amitriptylin (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamit, transdermal bupivacain (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamat), BMS-954561 hoặc ARC-4558.

Theo một phương án khác, các tác nhân trị liệu bổ sung thích hợp được chọn từ N-(6-amino-5-(2,3,5-triclophenyl)pyridin-2-yl)acetamit; N-(6-amino-5-(2-clo-5-metoxyphenyl)pyridin-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit; hoặc 3-((4-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)metyl)oxetan-3-amin.

Theo một phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ chất ức chế GlyT2/5HT2, như Operanserin (VVZ149), chất điều biến TRPV như CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523, hoặc MDR652, chất ức chế EGR1 như Brivoglide (AYX1), chất ức chế NGF như Tanezumab, Fasinumab, ASP6294, MEDI7352, chất chủ vận Mu opioid như Cebranopadol, NKTR181 (oxycodegol), chất chủ vận CB-1 như NEO1940 (AZN1940), chất chủ vận imidazolin 12 như CR4056 hoặc chất điều biến p75NTR-Fc như LEVI-04.

Theo một phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung là oliceridin hoặc ropivacain (TLC590).

Theo một phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung là chất phong bế Nav1.7 như ST-2427 và các chất được bộc lộ trong WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782, và WO2020072835 toàn bộ nội dung của đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung là ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, Opiranserin (Unafra™), brivoligit, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352, hoặc XT-150.

Theo một phương án khác, tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế kênh natri (cũng được biết là chất phong bế kênh natri), như các chất phong bế Nav1.7 và Nav1.8 được xác định ở trên.

Lượng chất trị liệu bổ sung có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế này có thể không nhiều hơn lượng thường được sử dụng trong chế phẩm bao gồm tác nhân trị liệu ở dạng chất hoạt động duy nhất. Lượng tác nhân trị liệu bổ sung trong các chế phẩm được bộc lộ theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 10% đến 100% lượng thường có trong chế phẩm bao gồm tác nhân ở dạng hoạt chất trị liệu duy nhất.

Các hợp chất này và các muối theo sáng chế hoặc các chế phẩm dược dụng của nó cũng có thể được đưa vào các chế phẩm để phủ thiết bị y tế cấy ghép, như chân giả, van nhân tạo, miếng ghép mạch máu, stent và ống thông. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm chế phẩm để phủ dụng cụ cấy ghép bao gồm hợp chất hoặc muối theo sáng chế như được mô tả tổng quát ở trên, và dưới dạng các nhóm và nhóm phụ ở đây, và chất mang thích hợp để phủ dụng cụ cấy ghép nói trên. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao gồm dụng cụ cấy ghép được phủ bởi chế phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối theo sáng chế như được mô tả tổng quát ở trên, và dưới dạng các nhóm và nhóm phụ ở đây, và chất mang thích hợp để phủ dụng cụ cấy ghép nói trên. Các lớp phủ thích hợp và quy trình điều chế tổng quát các dụng cụ cấy ghép được phủ được mô tả trong các Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,099,562; 5,886,026; và 5,304,121. Các lớp phủ thường là các vật liệu polyme tương hợp sinh học như hydrogel polyme, polymetyldisiloxan, polycaprolacton, polyetylen glycol, axit polylactic, etylen vinyl axetat, và hỗn hợp của chúng. Các lớp phủ tùy ý có thể được phủ thêm bởi một lớp phủ trên cùng thích hợp gồm flosilicon, polysacarit, polyetylen glycol, phospholipit hoặc các dạng kết hợp của chúng để thể hiện các đặc tính phóng thích có kiểm soát trong chế phẩm.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc ức chế hoạt tính Nav1.8 trong mẫu sinh học hoặc đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng hoặc tiếp xúc với mẫu sinh học nói trên hoặc cho mẫu sinh học nói trên tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm dược của nó. Thuật ngữ "mẫu sinh học", như được sử dụng ở đây, bao gồm, không giới hạn, môi trường nuôi cấy tế bào hoặc các dịch chiết của chúng; vật liệu sinh thiết thu được từ động vật có vú hoặc các dịch chiết của chúng; và máu, nước bọt, nước tiểu, phân, tinh dịch, nước mắt, hoặc các chất dịch cơ thể khác hoặc các dịch chiết của chúng.

Sự ức chế hoạt tính của $Na_V1.8$ trong mẫu sinh học rất hữu ích cho nhiều mục đích khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các ví dụ về các mục đích như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở,việc nghiên cứu các kênh natri trong các hiện tượng sinh học và bệnh lý; và đánh giá so sánh các chất ức chế kênh natri.

Tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các vật liệu đã biết bằng các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, các phương pháp tương tự khác và các phương pháp khác được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, các nhóm chức của hợp chất trung gian có thể cần được bảo vệ bởi các nhóm bảo vệ thích hợp. Các nhóm bảo vệ có thể được thêm vào hoặc loại bỏ theo các kỹ thuật tiêu chuẩn mà những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Việc sử dụng các nhóm bảo vệ được mô tả chi tiết trong tài liệu của T.G.M. Wuts và các đồng tác giả, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (xuất bản lần thứ 4 năm 2006).

Các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ của các hợp chất theo sáng chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ của các hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ của các hợp chất theo sáng chế" đề cập đến các hợp chất giống hệt với các hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở đây (bao gồm tất cả các phương án của nó), ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử đã được thay thế bằng đồng vị phóng xạ của nguyên tử có mặt trong các hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đồng vị phóng xạ" đề cập đến đồng vị của nguyên tố được biết đồng vị của một nguyên tố được biết là trải qua quá trình phân rã phóng xạ tự phát. Các ví dụ về các đồng vị phóng xạ bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, và các đồng vị tương tự, cũng như các đồng vị mà kiểu phân rã được xác định trong tài liệu của V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980).

Các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ có thể được sử dụng theo một số cách có lợi, bao gồm các loại thử nghiệm khác nhau, như thử nghiệm phân bố mô cơ chất. Ví dụ, các hợp chất được đánh dấu triti (^{3}H) và/hoặc cacbon-14 (^{14}C) có thể hữu ích cho các loại thử

nghiệm khác nhau, như thử nghiệm phân bố mô cơ chất, do việc chuẩn bị tương đối đơn giản và khả năng phát hiện tuyệt vời.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các muối dược dụng của các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các chế phẩm dược bao gồm các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, hoặc các muối dược dụng của chúng, và chất mang, chất phụ trợ hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp ức chế các kênh natri có cổng điện áp và các phương pháp điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của các bệnh và các rối loạn khác nhau, bao gồm đau, ở đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, các muối dược dụng của chúng, và các chế phẩm dược của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, các muối dược dụng của chúng, và các chế phẩm dược của chúng, để sử dụng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, hoặc các muối dược dụng của chúng, và các chế phẩm dược của chúng, để sản xuất thuốc, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, các chất tương tự được đánh dấu phóng xạ, các muối dược dụng của chúng, và các chế phẩm dược của chúng, có thể được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tổng quát. Phổ ^{1}H NMR (400 MHz) có được dưới dạng các dung dịch trong dung môi được đoteri hóa thích hợp như dimetyl sulfoxit-d_6 (DMSO-d_6).

Quá trình tách bằng sắc ký chất lỏng siêu tới hạn phân tích (SFC) các hỗn hợp đồng phân khác nhau được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Waters UPC2-SFC bao gồm thiết bị quản lý độ hội tụ, thiết bị quản lý mẫu, thiết bị quản lý dung môi nhị phân, thiết bị quản lý cột-30S, thiết bị dò PDA, thiết bị quản lý dung môi đẳng dòng và thiết bị QDa. Các cột được sử dụng bao gồm các cột được sản xuất bởi Regis Technologies (ví dụ, R'R Whelk 0-1, cỡ hạt 3,5µm, kích thước 5,0 cm x 3,0 mm) với pha động của Dung môi A: CO_2 lỏng (58-60 bar/40 °C) Dung môi B: metanol loại dùng cho HPLC với NH_3 20mM ở tốc độ dòng là 2ml/phút và thể tích phun là 2µl. Gradien: ở 0 phút (95:5) A:B, ở 3,5 phút (50:50) A:B, ở 3,55 phút (40:60) A:B, ở 3,95 phút (40:60) A:B và ở 4,0 phút (95:5) A:B. Các mẫu cho SFC phân tích được hòa tan trong metanol ở nồng độ xấp xỉ 0,5mg/ml.

SFC điều chế sử dụng cùng một pha tĩnh và pha động như các pha được mô tả ở trên cho SFC phân tích nhưng các mẫu đã được tinh chế bằng cách sử dụng thiết bị và phương pháp gradien khác nhau dưới đây. Quá trình tách SFC điều chế các hỗn hợp đồng phân khác nhau đã được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Waters Prep-100 SFC bao gồm thiết bị điều áp ngược, thiết bị quản lý mẫu 2767, mô-đun gradien bậc bốn 2545, bộ ổn nhiệt cho cột, bộ dò 2998 PDA, thiết bị quản lý dung môi đẳng dòng, bơm P-200 CO2, bộ chia dòng SFC-100, 3 thiết bị trao đổi nhiệt, bơm LC Series III và bộ dò QDa. Các cột được sử dụng bao gồm các cột được sản xuất bởi hãng Regis Technologies (ví dụ, R'R Whelk 0-1, cỡ hạt 5,0µm, kích thước 25,0 cm x 21,1 mm) với pha động của Dung môi A: CO_2 lỏng (58-60 bar/40°C) Dung môi B: metanol loại dùng cho HPLC với NH_3 20mM ở tốc độ dòng là 100ml/phút và thể tích phun là 500µl (50mg lượng nạp thô), tỷ lệ metanol với dicloetan 2:1 được sử dụng để hòa tan và bơm SFC hợp chất thô. Phương pháp sau đây được sử dụng để bơm lượng nạp là 500µl/50mg: Đẳng dòng: ở 0 phút đến 7,6 phút (80:20) A:B, Gradien: ở 8,1 phút (75:25) A:B, Đẳng dòng ở 8,2 đến 10,6 phút (75:25) (A:B), Gradien: ở 10,7 phút (80:20) A:B và Đẳng dòng: ở 11 phút (80:20) (A:B). Phương pháp sau đây được sử dụng để bơm lượng nạp là 1500µl/150mg: Đẳng dòng: ở 0 phút đến 7,5 phút (80:20) A:B, Gradien: ở 7,6 phút (75:25) A:B, Gradien: ở 8,1 phút (60:40) A:B, Đẳng dòng: ở 8,7 phút đến 10,6 phút (60:40) A:B, Gradien: ở 10,7 phút (80:20) A:B và Đẳng dòng: ở 12 phút (80:20) A:B.

Phương pháp LC/MS: phân tích LC/MS được thực hiện bằng cách sử dụng cột Acquity UPLC BEH C_8 (50 × 2,1 mm, cỡ hạt 1,7 µm) do hãng Waters sản xuất (pn: 186002877) với cột bảo vệ (2,1 × 5 mm, cỡ hạt 1,7 µm) (pn: 186003978), và chạy gradien kép từ pha

động B 2-98% trong 4,45 phút. Pha động A = H_2O (amoni format 10 mM với amoni hydroxit 0,05 %). Pha động B = axetonitril. Tốc độ dòng = 0,6 mL/phút, thể tích phun = 2 µL, và nhiệt độ cột = 45 °C.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng ở chế độ dẫn truyền bằng cách sử dụng hệ PANalytical Empyrean được trang bị nguồn ống kín và bộ dò PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Máy phát tia X hoạt động ở điện áp 45 kV và dòng điện 40 mA với bức xạ đồng (1,54060 Å). Mẫu bột được đặt trên khay chứa mẫu 96 giếng có màng mylar và được nạp vào thiết bị. Mẫu được quét trong phạm vi khoảng 3° đến khoảng 40°2θ với kích thước bước là 0,0131303° và 49 giây mỗi bước.

Phân tích NMR trạng thái rắn được tiến hành trên máy quang phổ lỗ rộng Bruker-Biospin 400 MHz được trang bị đầu dò Bruker-Biospin 4mm HFX được sử dụng. Các mẫu được nhồi vào các rôto ZrO_2 4mm và quay trong điều kiện góc quay tối ưu (Magic Angle Spinning - MAS) với tốc độ quay thường được đặt là 12,5 kHz. Thời gian nghỉ proton được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm nghỉ phục hồi bão hòa ^1H MAS T_1 để thiết lập độ trễ tuần hoàn thích hợp của thử nghiệm MAS phân cực chéo (CP) ^{13}C. Thời gian nghỉ flo được đo bằng thử nghiệm nghỉ khôi phục bão hòa ^{19}F MAS T_1 để thiết lập độ trễ tái tuần hoàn thích hợp của thí nghiệm ^{19}F MAS. Thời gian tiếp xúc CP của thử nghiệm CPMAS cacbon được đặt là 2 mili giây. Xung proton CP với độ dốc tuyến tính (từ 50% đến 100%) đã được sử dụng. Điều kiện bắt cặp Hartmann-Hahn được tối ưu hóa trên mẫu tham chiếu bên ngoài (glyxin). Cả phổ cacbon và flo đều được ghi lại bằng cách tách proton bằng cách sử dụng trình tự tách TPPM15 với cường độ tín hiệu xấp xỉ 100 kHz.

Dữ liệu phân tích nhiệt trọng trường (TGA) được thu thập trên thiết bị phân tích nhiệt trọng trường TA Discovery hoặc thiết bị tương đương. Mẫu có trọng lượng khoảng 1-5 mg được quét từ 25 °C đến 350 °C với tốc độ gia nhiệt 10 °C/phút. Dữ liệu được thu thập bằng phần mềm Thermal Advantage Q SeriesTM và được phân tích bằng phần mềm Trios và/hoặc Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

Dữ liệu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thu thập bằng cách sử dụng thiết bị TA Instruments Q2000 hoặc thiết bị tương đương. Mẫu có khối lượng từ 1 đến 10 mg được cân vào cốc nhôm. Cốc này được đặt ở vị trí mẫu trong cốc của máy đo nhiệt lượng. Một chảo trống đã được đặt ở vị trí tham chiếu. Cốc của máy đo nhiệt lượng đã được đóng lại và dòng nitơ được truyền qua cốc này. Chương trình gia nhiệt được thiết lập để làm nóng

mẫu ở tốc độ gia nhiệt 10°C/phút đến nhiệt độ 300°C. Khi quá trình chạy hoàn tất, dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Trios và/hoặc Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

Phổ hồng ngoại (IR) được thu bằng cách sử dụng Máy quang phổ Thermo Scientific Nicolet iS50 được trang bị phụ kiện lấy mẫu ATR kim cương.

Dữ liệu nhiễu xạ tia X được thu thập trên thiết bị đo nhiễu xạ Bruker được trang bị bức xạ Cu K_α (λ = 1,5478 Å) và thiết bị dò CCD. Cấu trúc đã được giải quyết và tinh chỉnh bằng các chương trình SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)

Các ký hiệu viết tắt

Trừ khi có lưu ý khác hoặc khi ngữ cảnh quy định khác, các từ viết tắt sau đây sẽ được hiểu là có các ý nghĩa sau:

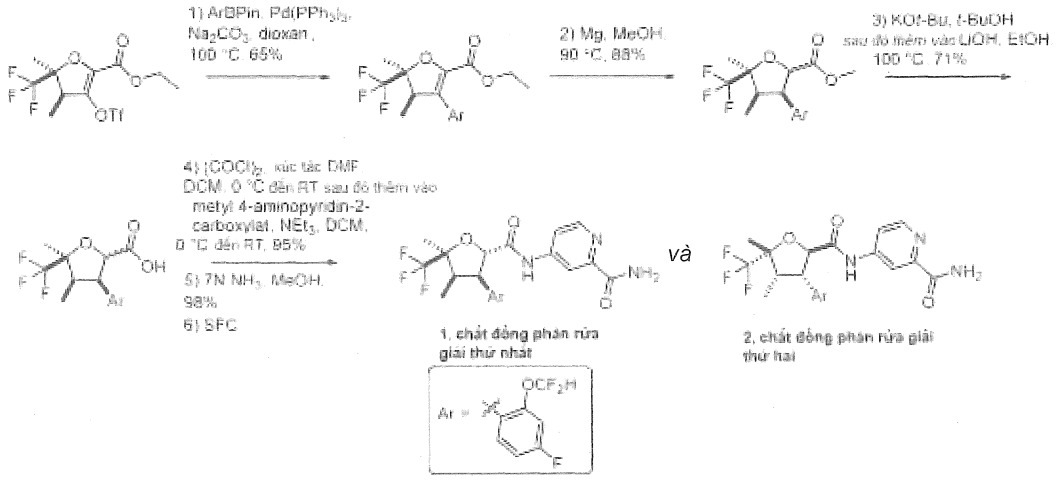
Ký hiệu viết tắt	**Nghĩa**
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
ESI-MS	Phổ khối phun điện tử
LC/MS	Sắc ký lỏng-Phổ khối
UPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao
HPLC/MS/MS	Sắc ký lỏng hiệu năng cao/phổ khối lượng bộ đôi
IS	Chuẩn nội
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
MDAP	Tinh chế tự động điều khiển theo khối lượng
ESI	Ion hóa phun điện tử
LED	Điốt phát quang
g	Gam
mg	Miligam
L	Lit
mL	Mililit
µL	Microlit
nL	Nanolit
mmol	Milimol
hr, h	Giờ

min	Phút
ms	Mili giây
mm	Milimet
µm	Micromet
nm	Nanomet
MHz	Megahec
Hz	Het
N	(nồng độ) chuẩn
M	(nồng độ) Mol
mM	(nồng độ) Milimol
µM	(nồng độ) Micromol
ppm	Phần triệu
% trọng lượng/thể tích	Nồng độ trọng lượng-thể tích
ArBPin	2-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan
t-BuOH	Rượu *tert*-butyl
DAST	Dietylaminosulfua triflorua
DCM	Diclometan
DCE	Dicloetan
DIEA, DIPEA	N, N-Diisopropyl etyl amin
DMA	N,N-Dimetylaxetamit
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
DRG	Hạch rễ lung
EtOH	Etanol
EtOAc	Etyl axetat
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
EDCI	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
T3P	Propylphosphonic anhydrit, tức là, 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit
TCFH	N,N,N′,N′-TetrametylCloroformamidini hexaflophosphat

MeOH	Metanol
MTBE	Metyl *tert*-butyl ete
NMP	N-Metylpyrolidon
THF	Tetrahydrofuran
TEA	Trietylamin
RB	(Bình cầu) đáy tròn
RT	Nhiệt độ trong phòng
ca.	khoảng (xấp xỉ)
E-VIPR	Máy đọc đoạn dò ion điện áp kích thích điện
HEK	Tế bào thận phôi người
KIR2,1	Kênh ion kali chỉnh lưu hướng vào trong 2.1
DMEM	Môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco
FBS	Huyết thanh bào thai bò
NEAA	Axit amin không thiết yếu
HEPES	axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonic
$DiSBAC_6(3)$	axit Bis-(1,3-dihexyl-thiobarbituric) trimethin oxonol
CC2-DMPE	Clocoumarin-2-dimyristoyl phosphatidyletanolamin
VABSC-1	Hợp chất ức chế nền thử nghiệm điện áp
HS	Huyết thanh người
BSA	Albumin huyết thanh bò

Ví dụ 1

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**1**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**2**)



Bước 1:

Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl *rac*-(2*S*,3*R*)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (3,0 g, 7,77 mmol), 2-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ("ArBPin", 2,33 g, 8,09 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (380 mg, 0,33 mmol), và natri carbonat (16 mL dung dịch 2 M, 32,00 mmol) trong dioxan (60 mL) ở 100 °C trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch này trong EtOAc và nước, tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (220 g SiO_2, EtOAc 0 đến 30% trong ete dầu hỏa) tạo ra etyl *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (2,0 g, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,19 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,44 (t, J = 73,3 Hz, 1H), 4,14 (qd, J = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 - 1,08 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 398,09528, tìm được là 399,0 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Nghiền mạt magie (3,5 g, 144,0 mmol) trong cối và thêm vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-

carboxylat (2,0 g, 5,02 mmol) trong MeOH (60 mL). Sục nitơ vào bình và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường cho đến khi quan sát thấy quá trình tỏa nhiệt kết thúc (30 phút). Sau đó gia nhiệt phản ứng ở 90 °C trong 3 giờ trước khi làm lạnh đến 0 °C và dập tắt phản ứng và axit hóa bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 2 M vào. Cô hỗn hợp này *trong chân không* và chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,7 g, 88%) ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí liền kề este (gán hóa học lập thể tạm thời). ESI-MS *m/z* được tính cho 386,09528, tìm được là 387,0 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm KO*t*-Bu (4,25 g, 37,87 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (3,2 g, 8,28 mmol) trong *t*-BuOH (80 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và pha loãng với EtOAc. Tách lớp nước và chiết bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOH (20 mL) và LiOH (15 mL dung dịch 2 M, 30,00 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 110 °C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và pha loãng với EtOAc. Tách lớp nước và chiết bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc, và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (80 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong các heptan) tạo ra axit *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (2,2 g, 71%) ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí liền kề este (gán hóa học lập thể tạm thời). ESI-MS *m/z* được tính cho 372,07962, tìm được là 371,2 $(M-1)^-$.

Bước 4:

Thêm DMF (50 µL, 0,65 mmol) và oxalyl clorua (400 µL, 4,59 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (650 mg, 1,75 mmol) trong DCM (24 mL) đang khuấy ở 0 °C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó cô *trong chân không*. Làm khô tiếp phần cặn trên thiết bị chân không cao trong 5 phút thu được bọt màu trắng, hòa tan bọt này trong DCM (24 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (305 mg, 2,01 mmol) và NEt_3 (800 µL, 5,74 mmol)

trong DCM (9 mL) đồng thời khuấy ở 0 °C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH (2 mL) vào và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 70% trong heptan, nạp trong DCM) tạo ra metyl *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (840 mg, 95%), ở dạng hỗn hợp tỷ lệ 85:15 gồm các epime ở vị trí liền kề với amit (gán hóa học lập thể tạm thời). ESI-MS *m/z* được tính cho 506,12766, tìm được là 507,9 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Khuấy dung dịch chứa metyl *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (740 mg, 1,46 mmol) trong metanolic amoniac (15 mL dung dịch 7 M, 105,0 mmol) trong bình đóng kín ở 100 °C trong 16 giờ. Cô dung dịch này trong *chân không* thu được *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (700 mg, 98%) ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí liền kề với amit (gán hóa học lập thể tạm thời). ESI-MS m/z được tính cho 491,12796, tìm được là 491,7 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Tinh chế *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (400 mg, 0,81mmol) bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC, cỡ hạt 5um, 25 cm x 20 mm của Daicel tạo ra:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 3,40 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**1**, 150 mg, 74%) (gán hóa học lập thể tạm thời). ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 6,7 Hz, 2H), 7,14 - 6,74 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,3, 7,9 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 0,83 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 491,12796, tìm được là 492,2 $(M+1)^+$; 490,3 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,28 phút): Chất đồng phân rửa giải thứ hai được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo (dung môi rửa giải bazơ) thu được *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-

(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**2**, 100 mg, 50%) (gán hóa học lập thể tạm thời). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 7,16 - 6,69 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,3, 7,9 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,83 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 491,12796, tìm được là 492,1 $(M+1)^+$.

Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng không thực hiện bước tách SFC 6 ở cuối quy trình tổng hợp, và hợp chất này được tách dưới dạng raxemat:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
28	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 491,12796, tìm được là 492,0 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,12 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng sử dụng metylamin ở 40 °C trong bước 5. Các điều kiện được sử dụng cho bước epime hóa/thủy phân 3 tiếp đó là các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 11 bước 5. Việc tinh chế trong bước 6 được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của hãng Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
29	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 2,00 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,5 $(M+1)^+$; 504,5 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,28 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,80 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 3H) ppm.
30	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362,	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,61

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ hai bởi SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 3,23 phút)	tìm được là 506,5 $(M+1)^+$; 504,5 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,28 phút	(s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 72,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,80 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ 5-amino-2-flobenzamit được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước 4, và loại bỏ bước 5. Các điều kiện được sử dụng cho bước epime hóa/thủy phân 3 tiếp đó là các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 11 bước 5. Việc tinh chế trong bước 6 được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
31	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 1,79 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 508,1233, tìm được là 507,1 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,22 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,51 (s, 1H), 8,13 (ddd, J = 9,0, 4,5, 2,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,68 - 6,35 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,84 - 0,75 (m, 3H) ppm.
32	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 508,1233, tìm được là 507,1 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,22 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(pic rửa giải thứ hai bởi SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 3,07 phút)		1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,32 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,83 - 0,76 (m, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng sử dụng 1,2-dibromoetan xúc tác để hoạt hóa magie trong bước 2 và không cần tách raxemat bằng SFC phân tách đồng phân quang học trong bước 6:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
33	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,0 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,19 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,10

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			- 7,01 (m, 1H), 6,90 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,97 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,72 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
34	*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,15 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,68 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 12,1, 6,9 Hz, 1H), 1,63 - 1,58 (m, 3H), 1,03 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 3H) ppm.
35	*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374,	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	tìm được là 474,0 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,22 phút	(dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,8, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,91 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng sử dụng 1,2-dibromoetan xúc tác để hoạt hóa magie trong bước 2, và không cần bổ sung LiOH/EtOH trong bước 3. Việc tinh chế trong bước 6 được thực hiện bằng SFC bằng cách sử dụng cột DEAP, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 21,2 mm của hãng Princeton Chromatography Inc. trên thiết bị SFC 100 của hãng Waters Corp., sau đó là bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments. Hợp chất **3a** được tinh chế tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak OD-H, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments. Các hợp chất **38** và **39** được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
3a	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 1,77 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,16 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,75 (dq, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm.
3b	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,16 phút	

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 2,79 phút)		
36	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 2,94 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,06 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 3H) ppm.
37	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,06 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,71

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 3,66 phút)		- 6,63 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 1,62 - 1,58 (m, 3H), 1,01 (dt, J = 7,0, 1,9 Hz, 3H) ppm.
38	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 3,29 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,13 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,06 (dq, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.
39	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J =

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 4,09 phút)	$(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,13 phút	5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 2H), 5,66 - 5,61 (m, 1H), 4,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,09 (dq, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.
40	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 1,87 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,09 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,4, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 10,8, 2,5 Hz, 1H), 5,60 - 5,56 (m, 1H), 5,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,6

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
41	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 2,96 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,09 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng sử dụng 1,2-dibromoetan xúc tác để hoạt hóa magie trong bước 2, và không cần bổ sung LiOH/EtOH trong bước 3. Việc tinh chế trong bước 6 được thực hiện bằng SFC bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-2, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 10

mm của Phenomenex trên thiết bị SFC 100 của Waters Corp., trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
42	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 4,18 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,1 $(M+1)^+$; 504,1 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,37 phút	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.
43	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,1 $(M+1)^+$; 504,1 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,37 phút	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 -

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 4,18 phút)		7,58 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, nhưng không cần bổ sung LiOH/EtOH trong bước 3. Bước ghép cặp amit 4 được thực hiện bằng cách sử dụng T3P ở dạng chất hoạt hóa chứ không phải là oxalyl clorua. Việc tinh chế trong bước 6 được thực hiện bằng SFC bằng cách sử dụng cột Lux i-Cellulose-5, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex trên thiết bị SFC 100 của Waters Corp., trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
44	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,2 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,16 phút	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,37 - 7,01 (m, 2H), 5,11 (d,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Lux i-Cellulose-5, thời gian lưu = 2,65 phút)		J = 10,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.
45	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Lux i-Cellulose-5, thời gian lưu = 3,16 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,1 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,16 phút	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,35 - 7,03 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

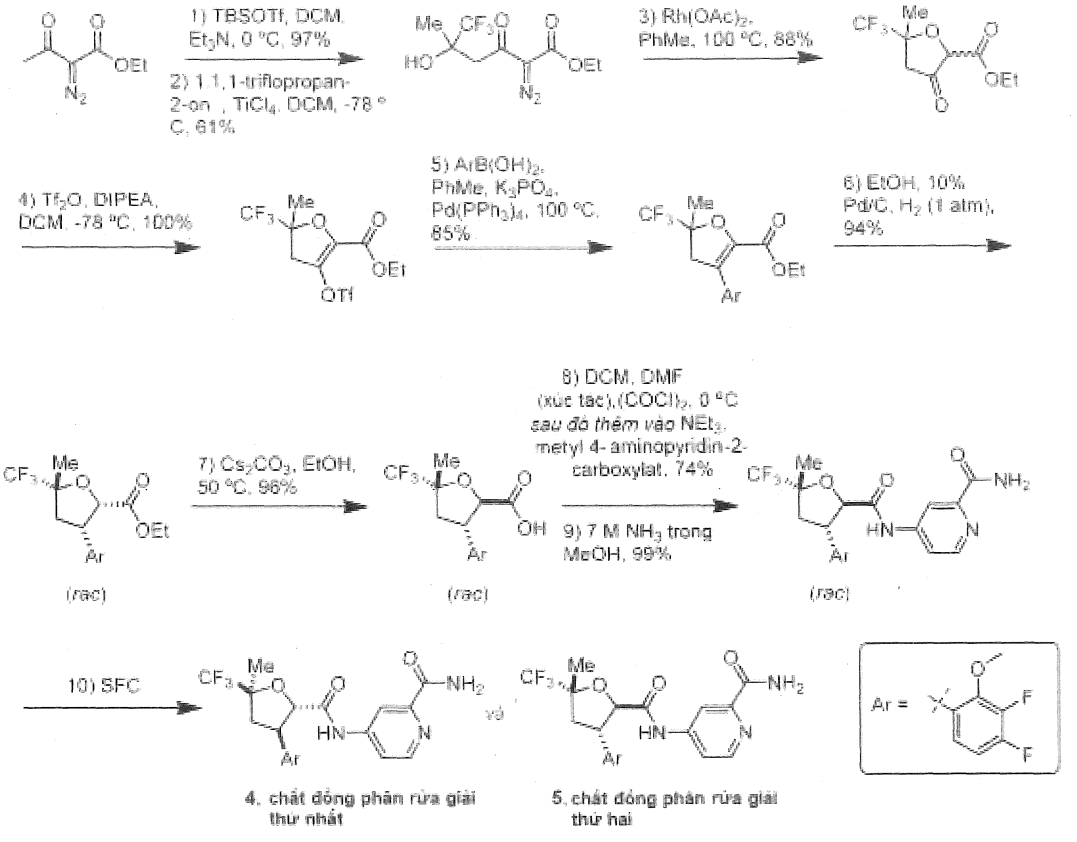
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1, ngoại trừ metylamin được sử dụng thay thế amoniac trong Bước 5. Trong bước 6, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
12	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bởi SFC)	ESI-MS m/z tìm được là 524,5 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,33 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 3H) ppm.
13	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bởi SFC)	ESI-MS m/z tìm được là 524,5 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,33 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,2 Hz,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			3H), 0,93 - 0,86 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 2

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**4**) và *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**5**)



Bước 1:

Thêm trietylamin (8,05 g, 11,2 mL, 78,8 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-diazo-3-oxo-butanoat (5,0 g, 31,4 mmol) trong DCM (50 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm từ từ TBSOTf (9,24 g, 8,2 mL, 34,3 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút ở 0 °C.

Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ 30% (200 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước (500 mL) sau đó làm khô trên $MgSO_4$. Làm bay hơi dung môi thu được etyl 3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-but-3-enoat (8,22 g, 97%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2:

Khuấy dung dịch chứa 1,1,1-triflopropan-2-on (33,8 g, 27 mL, 301,2 mmol) trong DCM (150 mL) ở -78 °C và thêm từng giọt $TiCl_4$ (56,8 g, 33 mL, 299,2 mmol) vào. Giữ nhiệt độ phản ứng ở -78 °C trong 10 phút trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa etyl 3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-but-3-enoat (64 g, 236,7 mmol) trong DCM (150 mL) vào. Giữ nhiệt độ phản ứng ở -78 °C trong 1 giờ sau đó thêm dung dịch chứa $NaHCO_3$ bão hòa vào và pha loãng hỗn hợp này với DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, làm khô *trong chân không* và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (EtOAc 0 đến 30% trong hexan) thu được etyl 2-diazo-6,6,6-triflo-5-hydroxy-5-metyl-3-oxo-hexanoat (39 g, 61%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,92 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Nạp rôđi (II) axetat (643 mg, 1,45 mmol) vào bình cầu hai cổ được làm khô trong tủ sấy. Thêm toluen (970 mL) vào và khuấy dung dịch này ở 100 °C trong 10 phút. Nhanh chóng nhấc dung dịch này ra khỏi bể dầu trong khi thêm từng giọt dung dịch chứa etyl 2-diazo-6,6,6-triflo-5-hydroxy-5-metyl-3-oxo-hexanoat (39 g, 145,4 mmol) trong toluen (200 mL) vào, và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua giấy lọc và cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl 5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (30,89 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,68 (s, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 2H), 2,89 (d, J = 18,8, 1H), 2,58 (d, J = 18,8, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2, Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm từng giọt triflometansulfonic anhydrit (6,0 mL, 35,7 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (6,5 g, 27,1 mmol) và DIPEA (14 mL, 80,4 mmol) trong DCM (150 mL) ở -78 °C và khuấy phản ứng trong 2,5 giờ trước khi thêm NH_4Cl (75 mL) trong nước bão hòa vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, tách các lớp, và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 30 mL). Làm khô các dịch chiết

hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (10,1 g, 100%), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Bước 5:

Thêm K_3PO_4 (13 mL dung dịch 2 M trong nước, 26,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (2,0 g, 10,6 mmol) và etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (3 g, 7,90 mmol) trong toluen (80 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng N_2 trong 20 phút trước khi thêm $Pd(PPh_3)_4$ (466 mg, 0,40 mmol) vào và sau đó gia nhiệt đến 100 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này bằng đệm celite, pha loãng dịch lọc với nước (50 mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (50 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, EtOAc 0-2% trong hexan) thu được etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (2,5 g, 85%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,87 (pd, J = 8,8, 6,2 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 366,089, tìm được là 367,2 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm EtOH (200 mL) vào etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (5,51 g, 15,0 mmol) và Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 2,2 g, 2,067 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa H_2 trong 96 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, rửa các chất rắn này bằng EtOH (50 mL) và cô dịch lọc *trong chân không*. Thêm một phần nữa của Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 2,2 g, 2,07 mmol) tiếp đó là EtOH (200 mL) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp phản ứng trong bình cầu chứa H_2 ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, rửa các chất rắn này bằng EtOH (50 mL) và cô dịch lọc *trong chân không*. Thêm một phần nữa của Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 2,2 g, 2,07 mmol) tiếp đó là EtOH (200 mL) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp phản ứng trong bình cầu chứa H_2 ở nhiệt độ môi trường trong 4 ngày. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, rửa các chất rắn này bằng EtOH (50 mL) và cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (5,19 g, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng, và ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 4,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H),

4,08 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 2,82 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 12,0, 6,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, Cloroform-d) δ -80,15, -136,84 (d, J = 19,4 Hz), -154,77 (d, J = 19,6 Hz) ppm.

Bước 7:

Hòa tan etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (5,19 g, 14,09 mmol) trong etanol (100 mL). Thêm xesi carbonat (7,1 g, 21,8 mmol) vào và khuấy huyền phù này ở 50 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và cho phần cặn phân bố giữa HCl 1M và MTBE. Tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng MTBE. Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (5,11 g, 96%) ở dạng dầu không màu, ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 4,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,90 (ddd, J = 12,0, 10,6, 8,2 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, Cloroform-d) δ -81,56, -136,40 (d, J = 19,6 Hz), -153,60 (d, J = 19,5 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 340,0734, tìm được là 339,5 $(M-1)^-$.

Bước 8:

Thêm DMF (5 µL, 0,065 mmol) tiếp đó là oxalyl clorua (620 µL, 7,11 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,5 g, 4,41 mmol) trong DCM (30 mL) được làm lạnh đến -10 °C. Khuấy phản ứng này trong 4 giờ, để ấm lên đến nhiệt độ môi trường trước khi thêm tiếp oxalyl clorua (300 µL, 3,55 mmol) vào. Khuấy phản ứng này trong một giờ nữa trước khi cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (30 mL) và làm lạnh dung dịch này trong bể nước đá. Thêm tuần tự TEA (600 µL, 4,31 mmol) và metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (663,7 mg, 4,36 mmol) vào và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 30 phút trước khi dập tắt phản ứng bằng MeOH và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, etyl axetat 0 đến 60% trong heptan, nạp trong DCM) tạo ra metyl *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (827,6 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 8,0, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 9,1,

7,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,83 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1214, tìm được là 474,7 $(M+1)^+$ và 473,2 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (1,9 g, 4,01 mmol) trong metanolic amoniac (20 mL dung dịch 7 M, 140,0 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Thêm metanolic ammoniac bổ sung (5 mL dung dịch 7 M, 35,0 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ nữa trước khi cô *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (1,94 g, 99%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,3, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,92 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12173, tìm được là 460,2 $(M+1)^+$ và 458,3 $(M-1)^-$.

Bước 10:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-Diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (1,9 g, 3,89 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 5,05 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**4**, 724 mg, 38%); ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12173, tìm được là 460,2 $(M+1)^+$ và 458,3 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 9,3, 7,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,2, 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H) ppm.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 7,36 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-

carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**5**, 749 mg, 39%); ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12173, tìm được là 460,2 $(M+1)^+$ và 458,3 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,3, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,0, 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H) ppm.

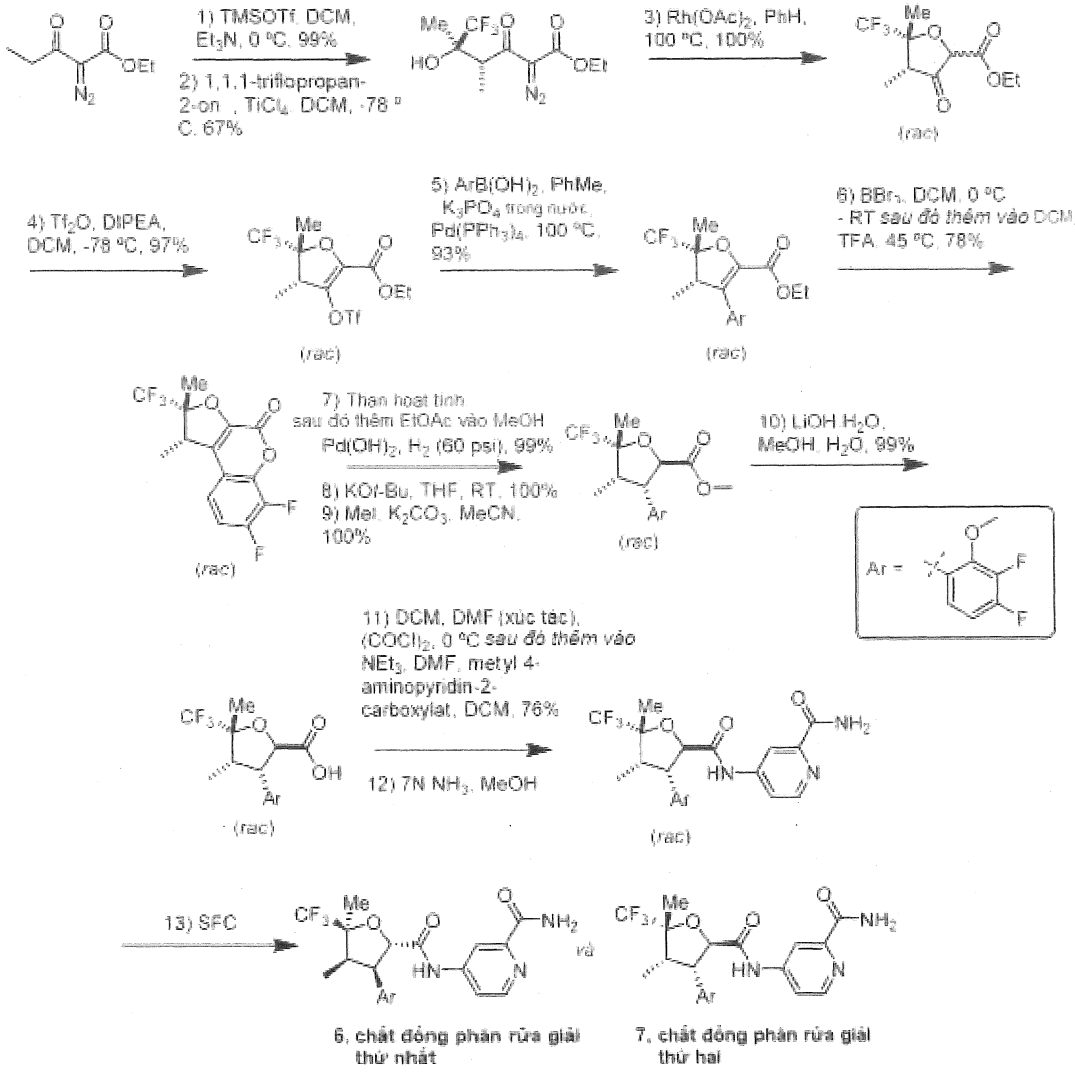
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, ngoại trừ 5-amino-2-flobenzamit được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước 8, và loại bỏ bước 9 :

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
46	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 0,90 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 476,11707, tìm được là 477,1 $(M+1)^+$; 475,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,09 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,18 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,8, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,82 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,32

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			(dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H) ppm.
47	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,35 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 476,11707, tìm được là 477,1 $(M+1)^+$; 475,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,09 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,82 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 3

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (6) và (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (7)



Bước 1:

Thêm NEt_3 (7,7 mL, 55,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-diazo-3-oxo-pentanoat (6,69 g, 39,3 mmol) trong DCM (80 mL) đồng thời khuấy ở 0 °C trong môi trường nitơ. Thêm từng giọt trimetylsilyl triflometansulfonat (8,5 mL, 47,0 mmol) vào trong 5 phút và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa ở 0 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với pentan (100 mL),

tách các lớp và rửa pha hữu cơ bằng natri bicacbonat pha loãng trong nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), và cô *trong chân không* thu được etyl (*Z*)-2-diazo-3-trimetylsilyloxy-pent-3-enoat (9,4 g, 99%) ở dạng dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 5,33 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,22 (s, 9H) ppm.

Bước 2:

Thêm $TiCl_4$ (70 mL dung dịch 1 M trong DCM, 70,00 mmol) *qua ống thông* vào dung dịch chứa 1,1,1-triflopropan-2-on (8 mL, 89,4 mmol) trong DCM (80 mL) đang khuấy ở -78 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa etyl (Z)-2-diazo-3-trimetylsilyloxy-pent-3-enoat (36,1 g 31,3 % trọng lượng/trọng lượng, 46,6 mmol) trong 40 mL DCM vào dung dịch thu được, trong 15 phút. Sau 100 phút cẩn thận dập tắt phản ứng bằng nước, để nhiệt độ tăng lên từ từ, và sau đó chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc, và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (330 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 2-diazo-6,6,6-triflo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat (8,82 g, 67%), hợp chất này được lưu kho dưới dạng dung dịch trong toluen. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,43 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (dq, J = 7,0, 1,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 282,08273, tìm được là 283,1 $(M+1)^+$; 281,0 $(M-1)^-$.

Bước 3:

Gia nhiệt dung dịch chứa rôđi tetraaxetat (245 mg, 0,55 mmol) trong benzen (32 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 10 phút trước khi thêm từ từ dung dịch chứa etyl 2-diazo-6,6,6-triflo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat (10 g, 35,4 mmol) trong benzen (13 mL) vào *thông qua phễu bổ sung* trong khi khuấy trong 60 phút. Sau đó cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (9,0 g, 100%) ở dạng phần cặn có màu xanh chứa chất xúc tác dư, và ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí cạnh este. Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,83 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 2,60 (dddd, J = 9,3, 8,2, 5,6, 1,4 Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (ddq, J = 6,4, 4,1, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm DIPEA (29,680 g, 40 mL, 229,64 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (48 g, 188,83

mmol) trong DCM (400 mL) đang khuấy ở -78 °C. Thêm dung dịch chứa triflometylsulfonyl triflometansulfonat (53,440 g, 32 mL, 189,41 mmol) trong DCM (200 mL) vào hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút ở 0 °C trước khi dập tắt phản ứng bằng 100 mL dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng DCM (160 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (71 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,38-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H) ppm.

Bước 5:

Thêm axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (14 g, 74,5 mmol) tiếp đó là K_3PO_4 (100 mL dung dịch 2 M, 200,00 mmol) trong môi trường khí agon vào dung dịch được khuấy chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (26 g, 67,311 mmol) trong toluen (130,00 mL). Khử khí cho phản ứng trước khi thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (4 g, 3,46 mmol) vào. Sau khi khử khí tiếp, gia nhiệt phản ứng ở 100 °C trong 2 giờ. Pha loãng phản ứng trong nước và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x100 mL). Cô các lớp hữu cơ đã được gộp lại *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 10% trong heptan) tạo ra etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (24,4 g, 93%) ở dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 6:1, với chất đồng phân chính được tin là etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat. Chất đồng phân chính: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,06 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. Chất đồng phân phụ ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88(s, 3H), 3,76-3,71(m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 380,1047, tìm được là 381,02 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm từng giọt BBr_3 (370 mL dung dịch 1 M, 370,0 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2,3-dimetyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (110 g, 243,0 mmol) trong DCM (360 mL). Khi hoàn toàn dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và dung dịch natri bicarbonat trong nước vào hỗn hợp này,

chiết lớp nước bằng DCM và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (430 mL) ở nhiệt độ môi trường và thêm TFA (40 mL, 519,2 mmol) vào, sau đó gia nhiệt phản ứng đến 45 °C. Khi hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat trong nước vào hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng DCM, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 5:1. Quá trình kết tinh lại được thực hiện bằng cách hòa tan sản phẩm thô trong lượng DCM nhỏ nhất có thể và thêm một lớp heptan lên trên dung dịch này (khuếch tán lỏng-lỏng). Sau khoảng 1 giờ, thu được 56,5 g (tỷ lệ đồng phân không đối quang của syn:anti là 97:3) từ lần kết tinh thứ nhất và thứ hai, và thu được thêm 4,6 g (tỷ lệ đồng phân không đối quang của syn:anti là 96: 4) từ lần kết tinh thứ ba. Lô đầu tiên đến lô thứ ba được gộp lại thu được 6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on (61 g, 78%), với chất đồng phân chính được tin là *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on. ESI-MS *m/z* được tính cho 320,04718, tìm được là 321,5 $(M+1)^+$; 319,6 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Hòa tan *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-Diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on (30 g, 93,69 mmol) trong EtOAc (400 mL) và khuấy với than hoạt tính (6 g, 499,6 mmol) (0,2 g/g cơ chất) ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ và 30 phút. Lọc hỗn hợp này qua đệm celite, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được chất rắn màu trắng. Tạo huyền phù chất rắn này trong MeOH (600 mL) và thêm vào thể huyền phù chứa $Pd(OH)_2$ (13,62 g 20% trọng lượng/trọng lượng, 19,40 mmol) trong MeOH (150 mL) trong bình Parr dung tích 2,25 L. Lắc hỗn hợp tạo thành trong bình hydro hóa Parr này dưới áp suất hydro là 60 psi qua đêm. Lọc huyền phù này qua celite trong môi trường khí nitơ, rửa bằng MeOH và sau đó bằng EtOAc, và cô dịch lọc thu được *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (32,75 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,05 (ddq, J = 9,4, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 10,0, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 1,50 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 353,3 $(M-1)^-$.

Bước 8:

Làm lạnh dung dịch chứa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (60,8 g, 171,6 mmol) trong THF (620 mL) đến 1 °C, và thêm kali *tert*-butoxit (65,0472 g, 579,7 mmol) vào trong 10 phút, giữ nhiệt độ bên trong dưới 10 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C thêm 5 phút nữa, và sau đó làm ấm nhẹ hỗn hợp này. Khi nhiệt độ đạt tới 13 °C, làm lạnh lại phản ứng này bằng bể nước đá trước khi thêm HCl 2 M (365 mL, đến độ pH 1) vào, giữ nhiệt độ bên trong dưới 15 °C. Thêm nước (300 mL) vào, tách các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (110 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (300 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (58,22 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,00 (ddd, J = 8,4, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 10,1, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,59 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,2, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 340,0734, tìm được là 339,0 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Thêm K_2CO_3 (82,6 g, 597,7 mmol) và MeI (37 mL, 594,3 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (58,39 g, 171,6 mmol) trong axetonitril (300 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 80 °C (nhiệt độ bên trong đạt tới 61 °C) trong 5 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với DCM (350 mL). Lọc hỗn hợp này, rửa bánh lọc bằng DCM nữa (350 mL) và cô dịch lọc *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (64,7 g, 100%) ở dạng dầu màu cam chứa một ít K_2CO_3 còn lại. Vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,9 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Bước 10:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (63,2 g, 171,6 mmol) trong MeOH (500 mL) và nước (300 mL). Thêm $LiOH{\cdot}H_2O$ (14,8882 g, 354,8 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Loại bỏ MeOH *trong chân không và* pha loãng hỗn hợp

này trong MTBE (320 mL). Thêm HCl 2 M (440 mL) vào để đạt tới độ pH 1, tách các lớp và chiết lớp nước hai lần bằng MTBE (100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (60,3 g, 99%) ở dạng dầu màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 7,40 - 6,82 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 15,5, 10,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,67 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 353,1 $(M-1)^-$.

Bước 11:

Thêm oxalyl clorua (79 mL, 905,6 mmol) *qua phễu nhỏ giọt*, trong 30 phút vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (158,6 g, 447,7 mmol) và DMF (135 µL, 1,74 mmol) trong DCM (1,5 L) đang khuấy ở 0 °C trong môi trường nitơ. Thêm vào nửa chừng, lấy bể nước đá ra và để hỗn hợp ấm ở nhiệt độ môi trường trong quá trình bổ sung còn lại. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường thêm 1 giờ nữa trước khi làm bay hơi *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (700 mL) và thêm qua phễu nhỏ giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (81,5 g, 535,7 mmol), DMF (135 µL, 1,744 mmol) và Et_3N (95 mL, 681,6 mmol) trong DCM (780 mL) đang khuấy ở -10 °C. Tốc độ thêm được kiểm soát để giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 5 °C (~15 phút). Sau khi thêm, pha loãng hỗn hợp này trong nước (600 mL), tách các lớp và chiết tiếp pha nước bằng DCM (100 mL). Chất rắn được hình thành ở mặt phân cách giữa các lớp và được thu lấy bằng cách lọc để thu sản phẩm mong muốn đã lọc (43,2g). Rửa tiếp dịch lọc bằng nước (600 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tạo huyền phù phần cặn trong MeOH (360 mL) và khuấy nhanh trong 20 phút. Lọc hỗn hợp này và rửa chất rắn bằng MeOH và làm khô dưới chân không trong 30 phút. Gộp vật liệu này với sản phẩm thu được trước đó thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (166,2 g, 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (qd, J = 9,2, 6,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,13705, tìm được là 489,6 $(M+1)^+$; 487,6 $(M-1)^-$.

Bước 12:

Thêm metanolic amoniac (3 L của 7 M, 21,00 mol) vào metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (166 g, 339,9 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (173 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,6 $(M+1)^+$; 472,6 $(M-1)^-$.

Bước 13:

Tinh chế *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (670 mg, 1,415 mmol) bằng SFC phân tách đồng phân quang học (bằng cách sử dụng cột (R'R) Whelk O-1, cỡ hạt 3-5 µm, 5,0 cm x 3,0 mm của Regis Technologies với Dung môi A: CO_2 lỏng [58-60 bar/40 °C; Dung môi B: metanol loại dùng cho HPLC với NH_3 20 mM trên thiết bị UPC2-SFC của Waters Corp.) thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**6**, 198 mg): ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,84 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 (dq, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,6 $(M+1)^+$; 472,7 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**7**, 195 mg): ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,2, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,9, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,70 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,72 (dq, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,6 $(M+1)^+$; 472,8 $(M-1)^-$.

Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất **6** và **7** được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X đơn tinh thể của hợp chất **7**.

Hợp chất 7 – Dạng rắn A

Kết tinh Hợp chất 7 trong metanol ở 60 °C tạo ra dạng tinh thể của Hợp chất 7, mà được đề cập đến ở đây là Dạng A. Dạng A được xác định đặc điểm bằng Phân tích XRPD, TGA, và DSC.

Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 1, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	**Cường độ tương đối (%)**
7,3	19,9
9,9	28,3
13,9	100,0
15,7	20,1
19,0	50,4
20,1	31,8
20,3	19,3
25,4	14,7

.

Biểu đồ nhiệt TGA của Dạng A được mô tả trong Fig. 2 và thể hiện trọng lượng giảm không đáng kể từ nhiệt độ môi trường tăng đến khi phân rã nhiệt.

Biểu đồ nhiệt DSC của Dạng A được mô tả trong Fig. 3 và thể hiện điểm khởi đầu nóng chảy là 186 °C với pic ở 187 °C.

Hợp chất 7 – Dạng rắn B

Hòa tan hợp chất 7 trong etyl axetat (6 thể tích) ở 68 °C. Làm nguội hỗn hợp này đến 50 °C trong 1 giờ, và thêm *n*-heptan (6 thể tích) vào trong 5 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C trong 5 giờ nữa và giữ qua đêm. Lọc vật liệu rắn thu tạo thành, rửa bằng heptan (3 thể tích), và làm khô để tạo ra dạng tinh thể của Hợp chất 7, mà được đề cập đến ở đây là Dạng B. Dạng B được xác định đặc điểm bằng XRPD, NMR trạng thái rắn (^{13}C và ^{19}F), TGA, DSC, IR, và phân tích tia X đơn tinh thể.

Mẫu XRPD của Dạng B được mô tả trong Fig. 4, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
7,6	11,3
9,2	10,5
12,0	10,0
12,8	36,7
14,1	59,3
15,1	24,0
15,2	39,4
16,2	23,9
16,9	31,9
17,6	15,1
18,4	63,1
18,5	100,0
18,7	51,7
19,3	64,2
20,3	64,6
21,7	11,6
22,0	29,3
22,2	29,7
22,9	15,1
23,6	27,3
24,0	10,9
24,2	16,8
25,2	30,0
26,9	15,6
27,0	10,7
27,4	17,0
28,6	10,8
28,9	20,9

Phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của Dạng B được mô tả trong Fig. 5, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	**Cường độ tương đối (%)**
172,5	23,1
172,1	29,4
168,5	18,8
168,3	17,8
168,0	20,1
151,5	36,8
148,3	100,0
147,8	35,0
127,7	83,3
122,7	70,4
116,6	53,1
115,1	44,5
110,6	51,6
86,5	13,0
80,2	60,4
63,2	42,3
44,3	99,1
23,0	51,8
13,1	51,7

Phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn của Dạng B được mô tả trong Fig. 6, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	**Cường độ tương đối**
-137,1	12,5
-152,8	5,8

Biểu đồ nhiệt TGA của Dạng B được mô tả trong Fig. 7 và thể hiện trọng lượng giảm không đáng kể từ nhiệt độ môi trường tăng đến khi phân rã nhiệt.

Biểu đồ nhiệt DSC của Dạng B được mô tả trong Fig. 8 và thể hiện điểm khởi đầu nóng chảy là 182 °C với pic ở 183 °C.

Phổ IR của Dạng B được mô tả trong Fig. 9 và bao gồm các pic ở 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, và 1122 cm^{-1}.

Các tinh thể có Dạng B được cho phát triển để phân tích tia X đơn tinh thể bằng cách hòa tan 1 mg vật liệu là Hợp chất 7 trong 500 µL etanol, cho bay hơi từ từ trong vài ngày. Đồ thị elipxoit nhiệt, ở xác suất 50%, được mô tả trong Fig. 10, và các thông số về ô đơn vị được báo cáo trong bảng dưới đây:

Hệ tinh thể:	Hệ tinh thể trực thoi
Nhóm không gian:	$P2_12_12_1$
a (Å)	7,3929(2)
b (Å)	14,5827(4)
c (Å)	18,9312(6)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2040,94(10)
Z	4
Nhiệt độ	100K

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp ở Ví dụ 3 và được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies :

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
8	(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bởi SFC, thời gian lưu = 3,76 phút)	ESI-MS *m/z* tìm được là 488,35 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,355 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.
9	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS m/z tìm được là 488,35 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,355 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 5,11 (d,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bởi SFC, thời gian lưu = 8,22 phút)		J = 10,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Hợp chất 9 – Dạng rắn A

Dạng tinh thể của Hợp chất **9**, được đề cập đến ở đây là Dạng A, có được và được xác định đặc điểm bằng phân tích tia X đơn tinh thể. Các tinh thể có Dạng A được cho phát triển để phân tích tia X đơn tinh thể bằng cách hòa tan ~1 mg vật liệu là Hợp chất 9 trong 350 µL dung dịch diclometan/dicloetan tỷ lệ 10/90, mà sau đó cho hơi khuấy tán với pentan trong vài ngày. Đồ thị elipxoit nhiệt, ở xác suất 50%, được mô tả trong Fig. 11, và các thông số về ô đơn vị được báo cáo trong bảng dưới đây:

Hệ tinh thể:	Hệ tinh thể trực thoi
Nhóm không gian:	I222
a (Å)	12,0172(5)
b (Å)	15,6682(6)
c (Å)	24,1406(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	4545,4(3)
Z	8
Nhiệt độ	100K

Hợp chất dưới đây được điều chế từ axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic, mà có thể thu được bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh của 6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on thu được trong Bước 6 bằng cách sử dụng các điều kiện SFC được mô tả trong Bước 1 của Ví dụ 23, và bằng cách sử dụng vật liệu tinh khiết quang học thu được trong các bước 7 và 8 của Ví dụ 3, bởi phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong các Bước 9-12 của Ví dụ 3, sử dụng CD_3I thay thế cho MeI trong Bước 9:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
26	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđơteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS m/z tìm được là 477,6 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,24 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 2,78 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

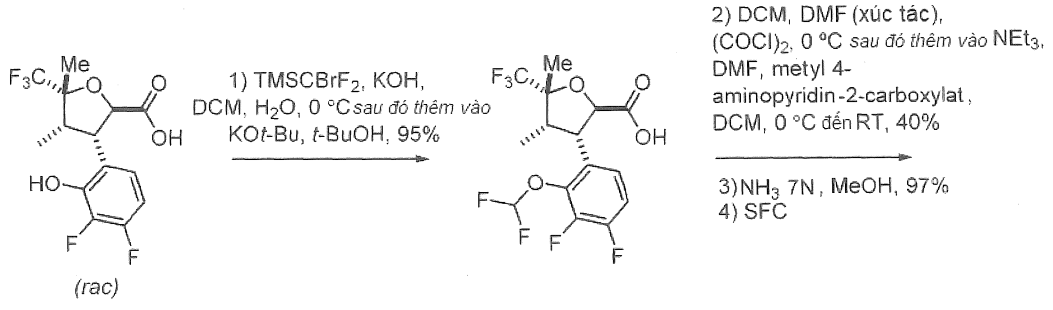
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả ở đây:

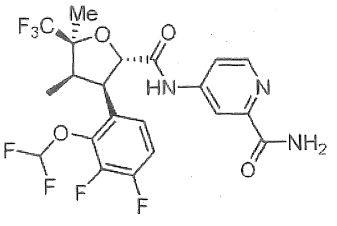
Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
48	4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,70 (dd, J = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,98 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 0,75 (br d, J = 6,7 Hz, 3H) ppm.
49	4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 4,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,93 (dd,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			J = 9,1, 13,0 Hz, 1H), 2,99 (br qd, J = 6,7, 12,7 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,98 (br d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm.
50	4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,4, tìm được là 474,2 $(M+H)^+$; Thời gian lưu: 8,9 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,84 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,80 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,41 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

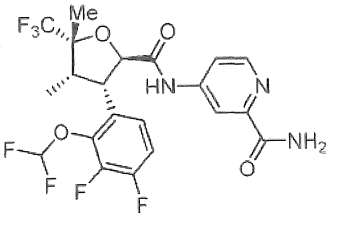
Ví dụ 4

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**10**) và (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**11**)





và



10, chất đồng phân rửa giải thứ nhất

11, chất đồng phân rửa giải thứ hai

Bước 1:

Thêm dung dịch chứa KOH (18,4 g, 328,0 mmol) trong H_2O (50 mL) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (9,30 g, 27,33 mmol, được điều chế như được mô tả trong Ví dụ 3, Bước 8) trong DCM (50 mL) đang khuấy ở 0 °C và khuấy mạnh dung dịch này. Thêm [bromo(diflo)metyl]-trimetyl-silan (22,5 g, 110,8 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này. Khi tiêu thụ hết vật liệu ban đầu, axit hóa hỗn hợp này bằng cách thêm HCl 1 N vào, chiết bằng DCM và cô *trong chân không*. Hòa tan dầu thu được trong *tert*-butanol (50 mL) ở nhiệt độ môi trường và thêm KO*t*-Bu (7,5 g, 66,84 mmol) vào. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn axit hóa hỗn hợp này bằng HCl 1 N, pha loãng với DCM, tách các lớp và chiết lớp nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước cô trong *chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-

(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (10,10 g, 95%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2:

Thêm DMF (400 µL, 5,17 mmol) và oxalyl clorua (4,85 mL, 55,60 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (10,10 g, 25,88 mmol) trong DCM (100 mL) đang khuấy ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi cô *trong chân không*. Hòa tan các chất rắn trong DCM (80 mL) và DMF (400 µL, 5,17 mmol) và thêm dung dịch này vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (4,05 g, 26,62 mmol) và NEt_3 (4,5 mL, 32,29 mmol) trong DCM (80 mL). Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (1 giọt) và MeOH (2 mL) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (4 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (5,4 g, 40%). ESI-MS *m/z* được tính cho 524,1182, tìm được là 523,6 $(M-1)^-$.

Bước 3:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (5,50 g, 10,49 mmol) trong MeOH (300 mL) và metanolic amoniac (300 mL dung dịch 3,37 M, 1,01 mol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**115**, 5,18 g, 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,83 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 2,73 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,78 - 0,72 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 509,11856, tìm được là 510,5 $(M+1)^+$; 508,6 $(M-1)^-$.

Bước 4:

Tinh chế *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (82 mg, 0,1562

mmol) bằng SFC phân tách đồng phân quang học [Hệ: cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies, MeOH, NH_3 20 mM] tạo ra:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**10**, 23 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 509,11856, tìm được là 510,4 $(M+1)^+$; 508,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**11**, 28 mg, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 509,11856, tìm được là 510,4 $(M+1)^+$, 508,4 $(M-1)^-$.

Hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất **10** và **11** được xác định bằng phương pháp tinh thể học tia X đơn tinh thể của hợp chất **11**.

Hợp chất 11 – Dạng rắn A

Tạo huyền phù Hợp chất **11** trong nước cất, khuấy huyền phù này ở 37 °C trong 24 giờ, tại thời điểm này lọc ly tâm huyền phù này. Làm khô chất rắn thu được ở 60 °C qua đêm trong tủ sấy chân không thu được dạng tinh thể của Hợp chất **11**, mà được đề cập đến ở đây là Dạng A. Dạng A được xác định đặc điểm bằng phân tích XRPD.

Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 12, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	**Cường độ tương đối (%)**
7,1	12,0
7,3	29,0
10,1	43,2
13,7	100,0

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
14,1	76,7
16,0	23,0
16,3	65,6
17,6	10,3
18,5	17,0
18,9	11,5
20,0	46,5
20,4	18,5
21,5	15,2
23,7	22,9
24,8	27,3
25,7	12,7
26,1	13,9

Hợp chất 11 – Dạng rắn B

Kết tinh lại Hợp chất **11** từ axetonitril và làm khô qua đêm để tạo ra dạng tinh thể của Hợp chất **11**, mà được đề cập đến ở đây là Dạng B. Dạng B được xác định đặc điểm bằng XRPD và phân tích tia X đơn tinh thể.

Mẫu XRPD của Dạng B được mô tả trong Fig. 13, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
6,8	36,4
11,5	26,7
13,2	100,0
13,6	18,3
14,4	19,8
15,6	12,0
16,1	40,5

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
16,3	28,2
17,6	14,0
18,0	13,2
18,8	23,9
19,4	16,6
20,6	48,1
21,3	67,5
22,3	11,2
23,3	10,8
24,2	12,1
27,4	9,8

Các tinh thể có Dạng A được cho phát triển để phân tích tia X đơn tinh thể bằng cách cô dung dịch toluen chứa Hợp chất **11**. Đồ thị elipxoit nhiệt, ở xác suất 50%, được mô tả trong Fig. 14, và các thông số về ô đơn vị được báo cáo trong bảng dưới đây:

Hệ tinh thể:	Hệ tinh thể đơn nghiêng
Nhóm không gian:	$P2_1$
a (Å)	12,0863(2)
b (Å)	7,48310(10)
c (Å)	23,9904(4)
α (°)	90
β (°)	90,0130(10)
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2169,76(6)
Z/Z'	2/0,5
Nhiệt độ	100(2)K

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 4, ngoại trừ 5-amino-2-flobenzamit được sử dụng thay cho

metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat trong Bước 2, và loại bỏ Bước 3. Trong bước 4, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
14	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bởi SFC)	ESI-MS m/z tìm được là 527,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,23 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,96 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 3H), 0,87 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm.
15	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	ESI-MS m/z tìm được là 527,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,23 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H),

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bởi SFC)		5,09 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 2,84 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,88 (dt, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 4, ngoại trừ 3-aminobenzamit được sử dụng thay cho metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat trong Bước 2, và loại bỏ Bước 3. Trong bước 4, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-2, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc.:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
51	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 2,97 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 508,1233, tìm được là 509,1 $(M+1)^+$; 507,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,19 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,58 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (t, J = 72,2 Hz, 1H), 5,12

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			(d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.
52	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 3,51 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 508,1233, tìm được là 509,1 $(M+1)^+$; 507,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,18 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J = 71,9 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,76 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm. Không quan sát thấy NH của amit.

Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 4, ngoại trừ axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic được sử dụng

làm vật liệu ban đầu cho bước 2. Axit *Rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho các chất trung gian khác của đơn sáng chế này. Việc tách các raxemat ở bước 4 không được thực hiện và hợp chất này được tách dưới dạng raxemat:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
53	*rac*-(*2S,3R,4R,5S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-3-metyl-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,1 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,36 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,26 - 6,90 (m, 2H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,75 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,79 - 0,70 (m, 3H) ppm.

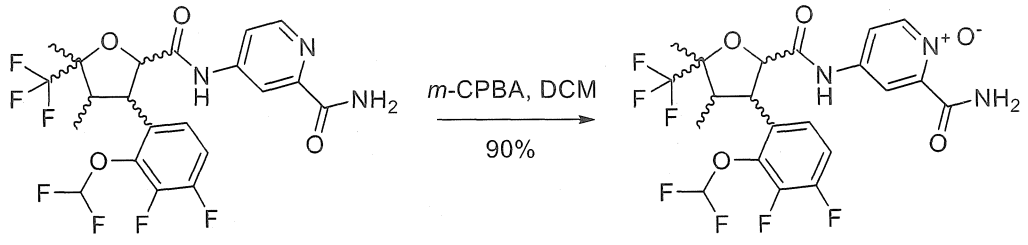
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách tách hợp chất **53** bằng SFC phân tách đồng phân quang học (Ví dụ 4, Bước 4) bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
16	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-3-metyl-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bởi SFC)	ESI-MS *m/z* tìm được là 506 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,34 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,97 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 3H) ppm.
17	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-3-metyl-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* tìm được là 507 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,34 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,18

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bởi SFC)		(dd, J = 11,2, 8,1 Hz, 1H), 2,78 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 - 0,76 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 5

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit (**18**)



11 **18**

Thêm *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) toàn bộ một lần ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch chứa (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**11**, 35 mg, 0,06802 mmol) trong DCM (1 mL). Sau 16 giờ thêm một phần nữa của *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 4 ngày. Cô hỗn hợp này *trong chân không* và tinh chế chất rắn còn lại bằng sắc ký silica gel (4 g, EA 0 đến 100% trong heptan) thu được (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit (**18**, 33 mg, 90%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,3, 3,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H),

5,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,72 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 0,75 (dq, J = 4,7, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 525,11346, tìm được là 526,6 $(M+1)^+$; 524,7 $(M-1)^-$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với Ví dụ 5, sử dụng hợp chất **5**, **7**, **9**, **26**, và **27**, tương ứng, làm các vật liệu ban đầu:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
19	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* tìm được là 490,5 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,014 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,7, 6,5 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,76 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,72 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 3H) ppm.
54	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-	ESI-MS *m/z* được tính cho 475,11667, tìm được là 476,1 $(M+1)^+$; 474,0 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,82 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 11,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H),

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit		6,99 (ddd, J = 8,0, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,77 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 2,61 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H) ppm.
55	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 503,14795, tìm được là 504,5 $(M+1)^+$; 502,5 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,17 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 10,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 5,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,75 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
56	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđơteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 492,15115, tìm được là 493,6 $(M+1)^+$; 491,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,02 phút	
57	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 475,11667, tìm được là 476,6 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,35 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,4, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 10,1, 8,8, 7,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 2H), 2,92 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,68 (s, 2H), 0,83 (dt, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm; Amit NH và NH_2; không quan sát thấy nhóm OH của rượu.

Hợp chất 19 – Dạng rắn A

Dạng tinh thể của Hợp chất **19**, được đề cập đến ở đây là Dạng A, có được từ thể huyền phù chứa Hợp chất **19** trong etanol, axetonitril, và nước bằng cách làm đông khô. Dạng A cũng có thể có được bằng cách kết tủa từ dung dịch metanol bằng cách bổ sung kháng dung môi heptan. Dạng A được xác định đặc điểm bằng XRPD, NMR trạng thái rắn (^{13}C và ^{19}F), và phân tích tia X đơn tinh thể.

Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 15, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	**Cường độ tương đối (%)**
6,8	8,8
13,7	100
14,3	11,1
15,2	24,1
16,1	12,2
18,2	51,5
18,3	23,5
19,1	10,0
20,6	10,4
20,8	22,0
22,5	11,6
23,8	13,6
24,0	7,5
25,8	11,8
26,3	7,9
26,6	7,7

Phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 16, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối (%)
171,4	39,1
164,2	29,2
151,8	6,3
149,5	8,2
148,4	44,8
146,6	4,3
144,0	5,4
141,6	86,1
138,7	35,3
126,2	62,8
123,8	59,1
118,0	100,0
112,2	49,2
86,4	19,1
78,8	67,1
63,3	65,2
47,6	71,9
43,8	50,2
23,0	56,9
11,6	58,6

Phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 17, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

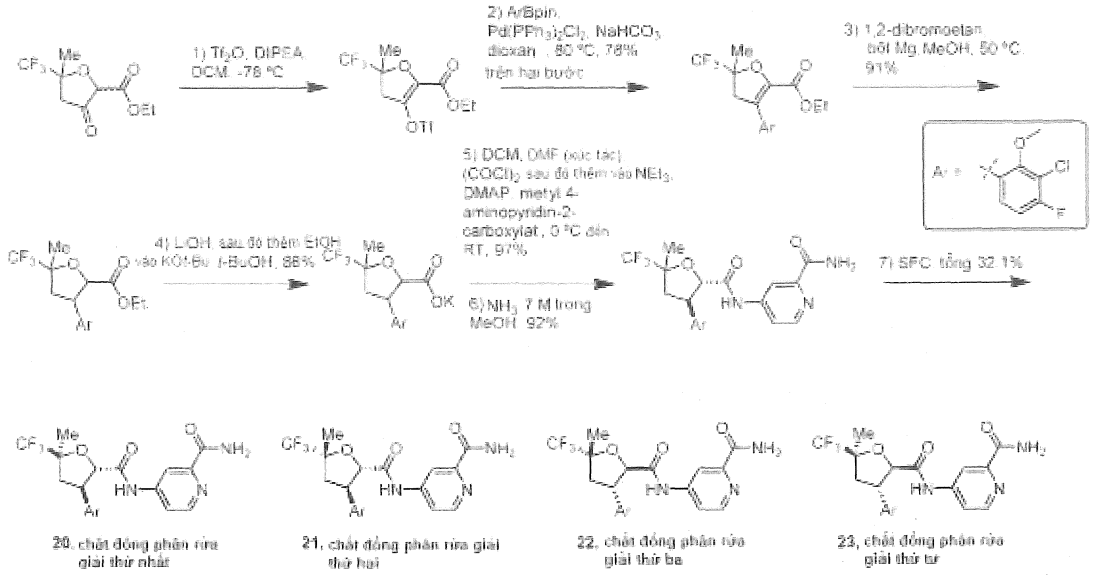
Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối
-74,6	2,4
-141,5	12,5
-154,6	8,4

Hóa học lập thể tuyệt đối của Hợp chất **19** được khẳng định bằng phân tích tinh thể học tia X đơn tinh thể. Các tinh thể có Dạng A được cho phát triển để phân tích tia X đơn tinh thể bằng cách hòa tan ~1 mg vật liệu là Hợp chất 19 trong 150 µL metanol và để khuếch tán chậm kháng dung môi heptan trong vài ngày. Đồ thị elipxoit nhiệt, ở xác suất 50%, được mô tả trong Fig. 18, và các thông số về ô đơn vị được báo cáo trong bảng dưới đây:

Hệ tinh thể:	Hệ tinh thể đơn nghiêng
Nhóm không gian:	$P2_1$
a (Å)	11,2266(3)
b (Å)	7,3948(2)
c (Å)	13,1432(4)
α (°)	90
β (°)	100,3980(10)
γ (°)	90
V (Å^3)	1073,21(5)
Z/Z′	2/0,5
Nhiệt độ	173(2)K

Ví dụ 6

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**20**), (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**21**), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**22**), và (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**23**)



Bước 1:

Thêm từng giọt triflometylsulfonyl triflometansulfonat (1,53 g, 5,42 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1000 mg, 4,16 mmol) và trietylamin (1,26 g, 12,45 mmol) trong DCM (40 mL) đang khuấy ở -78 ° C. Sau 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM. Chuyển các lớp hữu cơ đã được gộp lại qua cartridge tách pha, lọc và cô *trong chân không* thu được etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (2,7 g, hiệu suất 87%) ở độ tinh khiết 50% (chứa 1 đương lượng NEt_3), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 372,01022, tìm được là 373,0 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Khử khí hỗn hợp gồm etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (2 g, độ tinh khiết 50% với 1 đương lượng NEt_3, 2,686 mmol), 2-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (925,8 mg, 3,231 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,63 mg, 0,14 mmol) trong dioxan (25 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (dư), làm đầy lại bằng N_2 (ba lần trước khi thêm xúc tác, sau đó là ba lần sau khi thêm xúc tác), và gia nhiệt ở 80 °C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua cartridge celite, rửa giải bằng EtOAc, sau đó cô dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2 EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 4-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (800 mg, 78%) ở dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,12 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 17,6, 0,9 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 382,0595, tìm được là 383,3 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Nạp bột magie vào ống chịu áp (770 mg, 31,68 mmol) và thổi nitơ vào. Thêm MeOH (12 mL) tiếp đó là dung dịch chứa etyl 4-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (600 mg, 1,57 mmol) trong MeOH (12 mL) vào bình phản ứng và khử khí dung dịch thu được bằng nitơ. Thêm vài giọt 1,2-dibromoetan (12 µL, 0,14 mmol) vào và khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng này ở 50 °C. Sau 5 giờ làm nguội hỗn hợp phản ứng và dập tắt phản ứng bằng cách rót từ từ vào dung dịch HCl 1M được làm lạnh. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút cho đến khi trong. Thêm TBME vào dung dịch trong khi khuấy, tách các lớp và chiết lớp nước bằng TBME (x 3). Cho các lớp hữu cơ đã được gộp lại đi qua cartridge tách pha và cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl 3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (550 mg, 91%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 384,07516, tìm được là 385,2 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Hòa tan etyl 3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (550 mg, 1,43 mmol) trong etanol (25 mL) và thêm LiOH (5 mL dung dịch 2 M, 10,00 mmol) vào. Khuấy huyền phù màu trắng tạo thành ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi cô *trong chân không* và sau đó cho phân bố giữa EtOAc và HCl 1M trong nước. Tách các lớp và chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha. Cô dịch lọc *trong chân*

không thu được dầu màu vàng, hòa tan dầu này trong *tert*-butanol (20 mL). Thêm kali *tert*-butoxit (800 mg, 7,129 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng *trong chân không* thu được kali 3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (500 mg, 88%). ESI-MS *m/z* được tính cho 356,04385, tìm được là 355,2 $(M-1)^-$.

Bước 5:

Thêm DMF (25 µL, 0,32 mmol) và oxalyl clorua (415 µL, 4,76 mmol) vào dung dịch chứa kali 3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (500 mg, 1,40 mmol) trong DCM (20 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 15 phút cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* sau đó pha loãng phần cặn trong DCM (10 mL) và thêm từng giọt trong 5 phút vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (334 mg, 2,20 mmol), DMAP (16,55 mg, 0,14 mmol) và Et_3N (1,2 mL, 8,61 mmol) trong DCM (10 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 10 phút làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau 40 phút pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch HCl 2 M (50 mL). Chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và cô dịch lọc *trong chân không* thu được metyl 4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (670 mg, 97%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 490,09186, tìm được là 491,1 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Hòa tan metyl 4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (470 mg, 0,96 mmol) trong metanolic amoniac (10,00 mL dung dịch 2 M, 20,00 mmol) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng *trong chân không* thu được 4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (420 mg, 92%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 475,0922, tìm được là 476,4 $(M+1)^+$.

Bước 7:

(4-[[3-(3-Clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (420 mg, 0,8827 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học [cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies, MeOH, NH_3 20 mM], tiếp đó là tinh chế tiếp một hoặc nhiều phân đoạn

bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 20 mm của Daicel hoặc cột Chiralpak ID, cỡ hạt 5 µum, 25 cm x 20 mm của Daicel thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất: *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**20**, 30 mg, 7,1%) (tinh chế tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học sử dụng cột Chiralpak IC). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 - 5,82 (m, 1H), 4,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,98 (td, J = 11,2, 8,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 475,0922, tìm được là 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**21**, 29 mg, 6,7%) (tinh chế tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học sử dụng cột Chiralpak ID). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,64 (s, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 475,0922, tìm được là 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ ba: *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**22**, 42 mg, 9,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,87 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,85 (td, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 475,0922, tìm được là 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ tư: (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**23**, 40 mg, 8,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (dd,

J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 4,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,73 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 13,9, 11,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 475,0922, tìm được là 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Hợp chất 22 – Dạng rắn A

Dạng tinh thể của Hợp chất **22**, được đề cập đến ở đây là Dạng A, được tạo ra bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch 2-metyltetrahydrofuran/heptan có tỷ lệ 1:1. Dạng A được xác định đặc điểm bằng phân tích XRPD và NMR trạng thái rắn (^{13}C và ^{19}F).

Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 19, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	**Cường độ tương đối (%)**
7,7	48,9
9,2	95,9
10,4	100
12,9	44,8
13,8	9,9
14,7	13,4
15,7	46,2
16,1	27,4
18,4	46,0
19,8	26,5
21,7	23,6
22,3	13,6
24,0	23,8

Phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 20, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối (%)
172,6	41,8
167,7	56,7
158,7	14,5
156,8	34,9
151,8	43,8
148,7	65,9
128,6	44,0
126,0	62,1
115,9	77,5
113,1	54,9
112,3	58,0
88,0	60,7
85,5	64,1
62,0	40,7
60,5	52,3
55,6	21,3
43,5	100,0
37,7	22,1
29,6	11,0
21,1	57,3
20,3	62,9

Phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 21, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối
-82,2	11,7
-83,1	12,5

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối
-111,7	1,8
-114,4	3,0

Hợp chất 23 – Dạng rắn A

Dạng tinh thể của Hợp chất **23**, được đề cập đến ở đây là Dạng A, được tạo ra bằng cách làm bay hơi chậm dung dịch 2-metyltetrahydrofuran/heptan có tỷ lệ 1:1. Dạng A được xác định đặc điểm bằng XRPD, NMR trạng thái rắn (^{13}C và ^{19}F), và phân tích tia X đơn tinh thể.

Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 22, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
11,3	5,8
12,2	16,8
13,2	6,9
14,2	22,2
15,2	13,1
15,8	25,5
16,6	10,2
17,2	100
19,3	71,7
21,1	14,4
22,3	37,3
22,8	24,9
23,7	7,0
24,6	8,7
25,0	16,7
25,1	19,7

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
25,9	10,9
27,1	5,3
27,9	13,2
30,6	31,6
34,4	6,7
39,4	11,5

Phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 23, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối (%)
171,1	60,6
166,7	59,9
156,8	19,4
155,5	27,1
151,9	64,5
149,3	83,3
147,3	56,5
131,5	42,1
123,3	56,1
119,0	49,1
114,2	76,6
112,8	54,0
86,0	98,6
85,0	39,0
61,7	36,4
61,0	54,8
44,4	53,9

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối (%)
41,6	88,6
20,0	100,0

Phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn của Dạng A được mô tả trong Fig. 24, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Độ chuyển dịch hóa học [ppm]	Cường độ tương đối
-78,2	12,5
-113,5	3,7
-115,1	4,7

Các tinh thể có Dạng A được cho phát triển để phân tích tia X đơn tinh thể bằng cách hòa tan ~1 mg vật liệu là Hợp chất 23 trong 150 µL metanol và để hơi heptan khuyếch tán trong vài ngày. Đồ thị elipxoit nhiệt, ở xác suất 50%, được mô tả trong Fig. 25, và các thông số về ô đơn vị được báo cáo trong bảng dưới đây:

Hệ tinh thể:	Hệ tinh thể đơn nghiêng
Nhóm không gian:	$P2_1$
a (Å)	7,8661(3)
b (Å)	7,9167(3)
c (Å)	16,8777(7)
α (°)	90
β (°)	98,487(2)
γ (°)	90
V ($Å^3$)	1039,52(7)
Z	2
Nhiệt độ	173(2)K

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 6, ngoại trừ metylamin được sử dụng thay thế amoniac trong

Bước 7. Trong bước 4, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

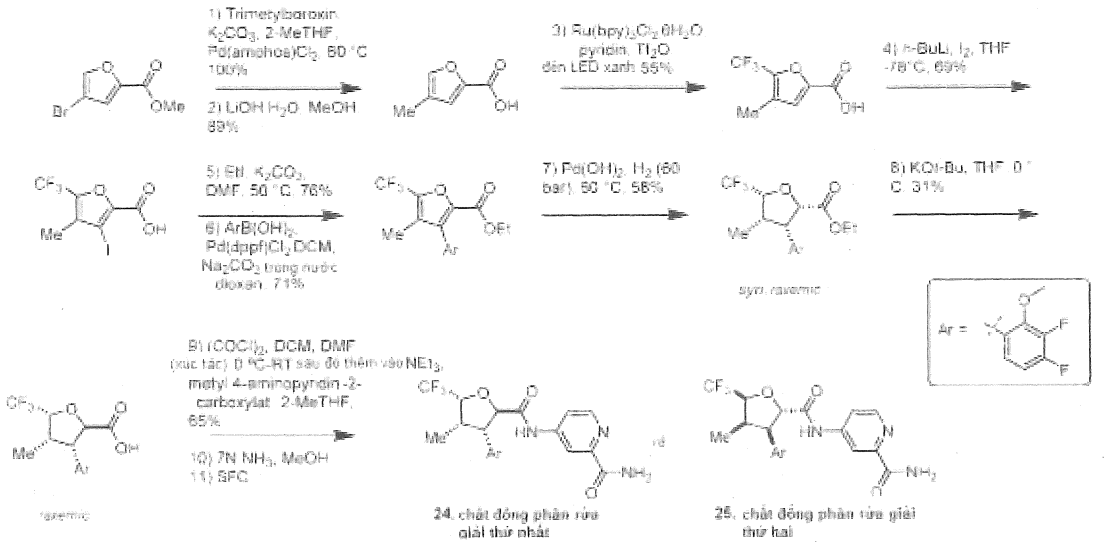
Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
58	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 3,41 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 489,10785, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,21 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H) ppm.
59	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 489,10785, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,17 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 3,81 phút)		1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,77 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,8, 11,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H) ppm.
60	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ ba bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 4,32 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 489,10785, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,22 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,85 (td, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,41 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm.

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
61	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ tư bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 4,93 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 489,10785, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,16 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,7, 8,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,64 (d, J = 1,1 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 7

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**24**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**25**)



Bước 1:

Thêm dung dịch chứa 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (25 g dung dịch 50% trọng lượng/trọng lượng, 99,57 mmol) và kali carbonat (21,5 g, 155,6 mmol) trong nước (40 mL) vào dung dịch chứa metyl 4-bromofuran-2-carboxylat (10 g, 48,78 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (200 mL) và khử khí hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút. Thêm $Pd(amphos)Cl_2$ (1,5 g, 2,12 mmol) vào và khử khí tiếp hỗn hợp phản ứng này trong 5 phút trước khi gia nhiệt phản ứng ở 60 °C trong 4 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, lọc qua đệm celite nhỏ và rửa bằng MTBE (200 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng MTBE (2 x 20 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô cẩn thận trong *chân không* (xấp xỉ 90 mBar, không gia nhiệt) thu được metyl 4-metylfuran-2-carboxylat (6,836 g, 100%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2:

Thêm $LiOH{\cdot}H_2O$ (12,3 g, 293,11 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-metylfuran-2-carboxylat (10 g, 48,78 mmol) trong THF (40 mL), nước (40 mL) và MeOH (10 mL) đang

khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khuấy phản ứng này trong 2 giờ trước khi thêm MTBE (100 mL) và nước (100 mL) vào. Tách lớp nước và xử lý với dung dịch HCl 6 N để điều chỉnh độ pH đến khoảng 3-4, sau đó chiết bằng MTBE (2 x 50 mL). Cô các lớp hữu cơ đã được gộp lại *trong chân không* thu được axit 4-metylfuran-2-carboxylic (5,5 g, 89%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,00 (s, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm tris(2, 2'-bipyridyl)dicloruthenii(II) hexahydrat (17 mg, 0,023 mmol) và pyridin (288 µL, 3,56 mmol) sau đó từng giọt triflic anhydrit (599 µL, 3,56 mmol) trong 5 phút vào dung dịch chứa axit 4-metylfuran-2-carboxylic (150 mg, 1,19 mmol) trong DCE (25 mL). Chiếu xạ hỗn hợp này bằng đèn LED xanh da trời trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường đồng thời khuấy ở 800 vòng trên phút, bằng cách sử dụng bình phản ứng quang học PennPhD Photoreacter m2 (sử dụng ánh sáng LED xanh da trời 450 nm) và thiết bị EvoluChem™ PhotoRedOx Box (sử dụng ánh sáng LED xanh da trời 455 nm) được sử dụng song song. Lặp lại quy trình này trong 5 mẻ và gộp vật liệu thô lại để tinh chế. Rửa hỗn hợp phản ứng đã được gộp lại bằng $NaCO_3$ 1M (2 x 80 mL) và loại bỏ lớp hữu cơ. Axit hóa các lớp nước đã được gộp lại đến độ pH 2 sử dụng HCl 1M và chiết bằng MTBE (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong lượng nhỏ dietyl ete và từ từ nghiền nhỏ bằng cách thêm ete dầu hỏa và cho phép khuấy. Gạn chất lỏng thu được axit 4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylic (700 mg ở độ tinh khiết 90%, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (brs, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,19 (q, J = 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 194,01907, tìm được là 193,3 $(M-1)^-$.

Bước 4:

Thêm *n*-BuLi (14 mL dung dịch 2,5 M trong các hexan, 35,00 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylic (2,8 g, 14,03 mmol) trong THF (40 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy dung dịch này ở -78 °C trong 20 phút trước khi thêm dung dịch chứa iot (3,9 g, 15,37 mmol) trong THF (5 mL) vào. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ môi trường, sau đó cho phân bố giữa MTBE (80 mL) và nước (100 mL). Bỏ lớp hữu cơ và axit hóa lớp nước đến pH 2 bằng HCl 1 M và chiết bằng MTBE (2 x 40 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, MTBE 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra axit

3-iodo-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylic (3,1 g, 69%) ở dạng dầu. ESI-MS *m/z* được tính cho 319,9157, tìm được là 319,3 $(M-1)^-$.

Bước 5:

Thêm kali carbonat (276 mg, 2,00 mmol) và iodoetan (160 µL, 2,00 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-iodo-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylic (300 mg ở độ tinh khiết 71%, 0,6656 mmol) trong DMF (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 2 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa MTBE (40 mL) và nước (80 mL). Tách các lớp và chiết tiếp lớp nước bằng MTBE (30 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước muối (1 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (80 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra etyl 3-iodo-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (220 mg ở độ tinh khiết 80%, 76%) ở dạng dầu. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,42 (dq, J = 20,1, 7,1 Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 1,42 (dt, J = 20,2, 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 6:

Thêm axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (476 mg, 2,533 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (83 mg, 0,10 mmol) và natri carbonat trong nước (2 mL dung dịch 2 M, 4,00 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-iodo-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (500 mg ở độ tinh khiết 71%, 1,01 mmol) trong dioxan (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80 °C trong 1 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa MTBE (30 mL) và nước (30 mL). Tách các lớp và chiết tiếp lớp nước bằng MTBE (10 mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước muối (1 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (330 mg ở độ tinh khiết 80%, 71%) ở dạng dầu. ESI-MS *m/z* được tính cho 364,0734, tìm được là 365,4 $(M+1)^+$.

Bước 7:

Chuyển dung dịch chứa etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (410 mg ở độ tinh khiết 70%, 0,7879 mmol) trong etanol (2 mL) qua paladi hydroxit (90,52 mg, 0,64 mmol) CatCart® kích cỡ 70 mm trên thiết bị H-Cube® ở 60 °C và áp suất hydro 60 bar. Tái tuần hoàn hỗn hợp này trong 30 giờ trước khi cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (300 mg ở độ tinh khiết 75%, 58%), hợp chất

này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 368,1047, tìm được là 369,3 $(M+1)^+$.

Bước 8:

Thêm KO*t*-Bu (822 mg, 7,33 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (900 mg ở độ tinh khiết 80%, 2,44 mmol) trong THF (5 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy phản ứng này trong 30 phút trước khi pha loãng với MTBE (5 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 M. Tách các lớp và chiết tiếp lớp nước bằng MTBE (5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (500 mg ở độ tinh khiết 52%, 31%) ở dạng dầu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 340,0734, tìm được là 339,4 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Thêm từng giọt dung dịch chứa DMF (5 mg, 0,068 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran và oxalyl clorua (116 µL, 1,330 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (380 mg ở độ tinh khiết 52%, 0,58 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (5 mL). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong 2-metyltetrahydrofuran (5 mL) và thêm metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (114 mg, 0,75 mmol) và NEt_3 (162 µL, 1,16 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 1 giờ trước khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (10 mL) vào. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (210 mg ở độ tinh khiết 86%, 65%). ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1214, tìm được là 475,5 $(M+1)^+$.

Bước 10 và 11:

Thêm metanolic amoniac (322 µL dung dịch 7 M, 2,25 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (200 mg ở độ tinh khiết 86%, 0,42 mmol) trong MeOH (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ trước khi cô *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-

metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit. Tinh chế phần cặn bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất: *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**24**, 60 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,9, 5,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12173, tìm được là 460,2 $(M+1)^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**25**, 68 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,9, 5,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12173, tìm được là 460,2 $(M+1)^+$.

Hợp chất 25 – Dạng rắn A

Hòa tan hợp chất **25** trong hỗn hợp 2-metyltetrahydrofuran và heptan có tỷ lệ 1:1, và cho bay hơi chậm dung môi của hỗn hợp này, tạo ra dạng tinh thể của Hợp chất **25**, mà được đề cập đến ở đây là Dạng A. Dạng A được xác định đặc điểm bằng phân tích XRPD và NMR trạng thái rắn (^{13}C và ^{19}F).

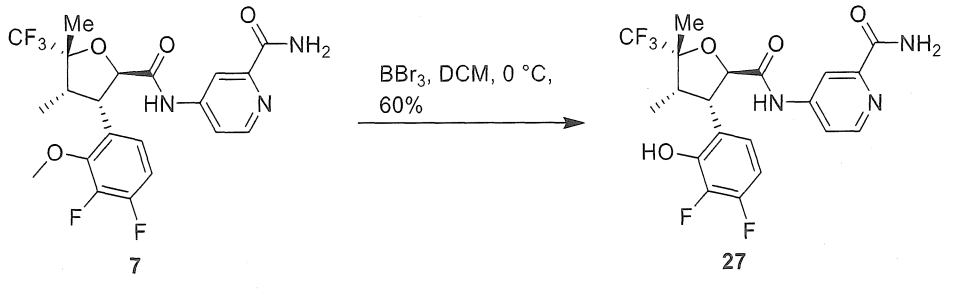
Mẫu XRPD của Dạng A được mô tả trong Fig. 26, và dữ liệu tương ứng được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Góc (° 2θ ± 0,2)	**Cường độ tương đối (%)**
3,2	5,43
6,8	29,74
7,9	100
11,0	13,22

Góc (° 2θ ± 0,2)	Cường độ tương đối (%)
11,8	4,16
13,7	26,93
13,8	36,08
15,1	18
15,9	17,42
16,3	16,21
17,5	3,92
18,6	3,77
19,0	8,7
19,5	6,95
21,6	7,98
21,9	6,78
23,2	11,32
27,0	5,04
27,4	24,34
29,4	4,93
30,3	3,29

Ví dụ 8

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**27**)



Thêm bo tribromua (830,0 µL dung dịch 1 M, 0,83 mmol) vào dung dịch chứa (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (7, 280 mg, 0,59 mmol) trong DCM (6 mL) đang khuấy ở 0 °C. Làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 24 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này đến 0 °C và thêm bo tribromua (400 µL dung dịch 1 M, 0,40 mmol) bổ sung vào. Thêm một phần bổ sung bo tribromua (400 µL dung dịch 1 M, 0,40 mmol) vào ở 0 °C, sau đó làm ấm hỗn hợp này và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau đó, thêm nước và dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Tách lớp nước và chiết bằng DCM, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 70% trong heptan) tạo ra (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (162 mg, 60%) (**27**). ESI-MS *m/z* được tính cho 459,12, tìm được là 460,7 $(M+1)^+$; 458,8 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

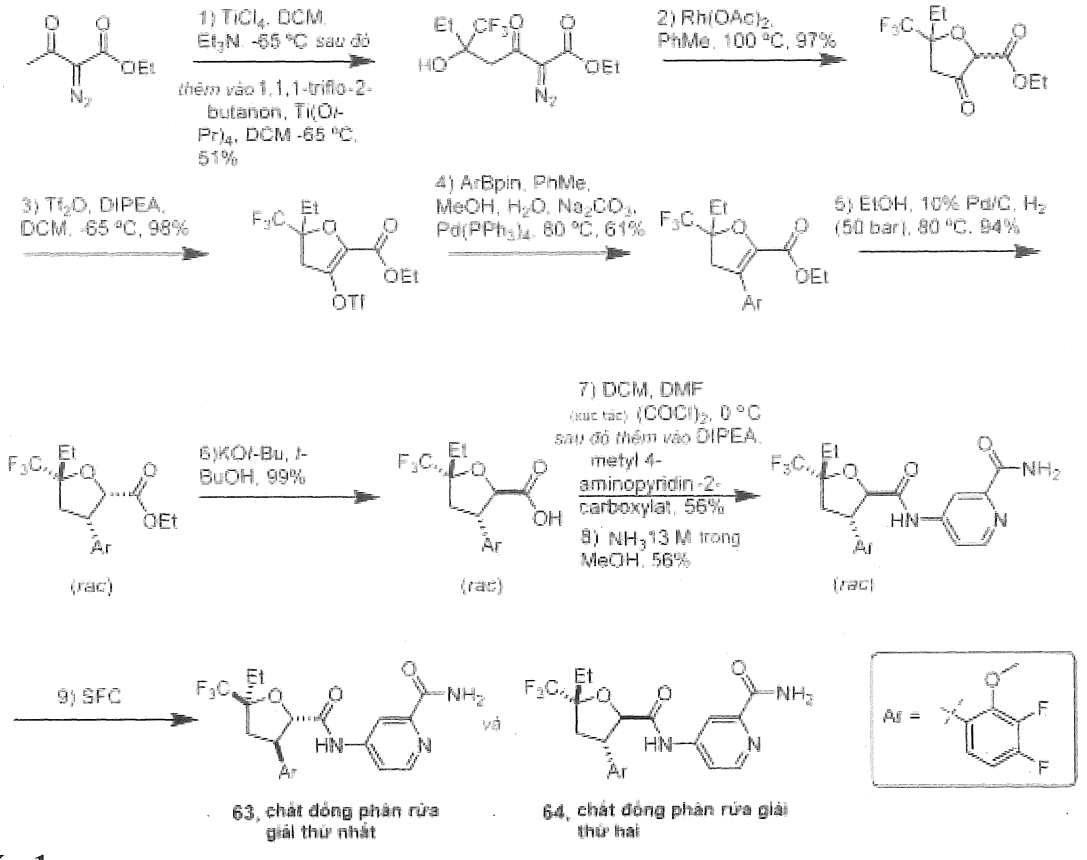
Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 8, ngoại trừ (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit được sử dụng làm vật liệu ban đầu thay cho (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
62	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-	ESI-MS *m/z* được tính cho 489,10785, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,21 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,80 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit		(dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 10,5 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,59 (br s, 3H), 0,70 (dd, *J* = 2,8, 7,6 Hz, 3H) ppm. Không quan sát thấy proton hydroxyl (OH).

Ví dụ 9

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**63**) và *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**64**)



Bước 1:

Thêm trietylamin (8,71 g, 12 mL, 86,1 mmol) và titan tetraclorua (85 mL dung dịch 1 M, 85,0 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-diazo-3-oxo-butanoat (12 g, 76,9 mmol) trong DCM (420 mL) đang khuấy ở -65 °C. Khuấy dung dịch màu đỏ đậm thu được ở -65 °C trong 1 giờ. Thêm từng giọt dung dịch chứa 1,1,1-triflo-2-butanon (9,75 g, 10,5 mL, 77,4 mmol) và $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (23,1 g, 24 mL, 81,3 mmol) trong DCM (100 mL) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở -65 °C trong 2 giờ sau đó để ấm lên đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4Cl bão hòa (200 mL) và chiết bằng DCM (3 x 150 mL). Làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh pha đảo (C18 silic dioxit,

axetonitril/nước 0-70%) thu được etyl 2-diazo-5-hydroxy-3-oxo-5-(triflometyl)heptanoat (11,21 g, 51%) ở dạng chất lỏng màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,99 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,84 (dp, J = 25,7, 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -78,78 ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 282,0827, tìm được là 282,95 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm dung dịch chứa etyl 2-diazo-5-hydroxy-3-oxo-5-(triflometyl)heptanoat (5,8 g, 20,1 mmol) trong toluen (200 mL) vào huyền phù được khuấy chứa rôđi(II) axetat (89 mg, 0,2014 mmol) trong toluen (90 mL) ở 100 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 100 °C trong 1 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và lọc qua đệm Celite, rửa bằng DCM (6 x 50 mL). Cô các dịch lọc đã được gộp lại trong *chân không* thu được etyl 5-etyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (5,22 g, 97%, hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,99 (d, J = 62,3 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 – 2,98 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 19,2, 14,4 Hz, 1H), 2,03 – 1,79 (m, 2H), 1,21 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 3H), 0,97 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -78,68, -79,35 ppm.

Bước 3:

Thêm DIPEA (5,79 g, 7,8 mL, 44,8 mmol) và triflometylsulfonyl triflometansulfonat (5,37 g, 3,2 mL, 19,0 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-etyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (4,25 g, 14,7 mmol) trong DCM (120 mL) đang khuấy ở -65 °C. Khuấy dung dịch màu da cam thu được ở -65 °C trong 3 giờ trước khi dập tắt phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (80 mL) và chiết bằng DCM (4 x 60 mL). Làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (500 mL) và rửa bằng HCl 1 M (5 x 100 mL). Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được etyl 2-etyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (5,84 g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 1H), 1,81 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 – 1,03 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -73,84, -82,96 ppm.

Bước 4:

Đặt etyl 2-etyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (5,8 g, 14,3 mmol), 2-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (5,78 g, 21,4 mmol), natri carbonat (3,78 g, 35,7 mmol), toluen (45 mL), MeOH (4,5 mL) và nước (4,5 mL) trong bình phản ứng thủy tinh chịu áp dung tích 120 mL. Khử khí cho hỗn hợp này và thổi agon ba lần. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,24 g, 1,07 mmol) vào và đóng kín bình phản ứng và khuấy hỗn hợp này ở 80 °C qua đêm trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với EtOAc (50 mL) và lọc qua đệm celite, rửa bằng EtOAc (6 x 50 mL). Cô các dịch lọc được gộp lại trong *chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-5% trong hexan) tạo ra etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-etyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (2,7 g, 45%) ở dạng dầu màu vàng. Tinh chế lại các phân đoạn đã được trộn lẫn bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-10% trong hexan) tạo ra etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-etyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (0,9 g, 16%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 6,97 – 6,82 (m, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,32 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 17,7, 1,0 Hz, 1H), 2,13 (dq, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,82 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,15 (dt, J = 12,4, 7,4 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -82,50, -135,66 (ddd, J = 20,2, 9,4, 6,3 Hz), -154,83 – -154,95 (m) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 380,1047, tìm được là 381,0 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Hydro hóa dung dịch chứa etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-etyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (240 mg, 0,60 mmol) trong etanol (15 mL) trong thiết bị H-cube bằng cách sử dụng cartridge xúc tác Pd/C ở 80 °C và 50 bar, với tốc độ dòng là 0,5 ml/phút. Cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (185 mg, 77%, hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân) ở dạng chất rắn màu trắng; ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 – 6,71 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 1H), 4,09 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 3,82 (dddd, J = 17,9, 10,8, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,93 (dq, J = 13,8, 7,3 Hz, 2H), 1,11 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,93, -79,92, -136,98 (ddd, J = 19,4, 9,6, 5,4 Hz), -153,95 (d, J = 12,5 Hz), -154,80 (ddt, J = 19,5, 6,2, 2,9 Hz) ppm.

Bước 6:

Thêm kali 2-metylpropan-2-olat (84 mg, 0,75 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-

carboxylat (100 mg, 0,25 mmol) trong *tert*-butanol (3 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ trước khi dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (1 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (93 mg, 99%, hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,02 – 6,83 (m, 2H), 4,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,76 (q, J = 10,6 Hz, 1H), 2,55 – 2,33 (m, 2H), 1,95 (dt, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,79 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -77,01, -79,71, -79,93,

-137,04 (ddd, J = 19,3, 9,5, 5,6 Hz), -153,72 (d, J = 20,7 Hz), -153,92 (ddd, J = 19,5, 5,0, 2,6 Hz), -154,79 (d, J = 19,5 Hz) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 354,089, tìm được là 353,4 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Thêm lượng xúc tác DMF (15,1 mg, 16 µL, 0,21 mmol) và oxalyl clorua (291 mg, 194 µL, 2,29 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (290 mg, 0,8186 mmol) trong DCM (6 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 2 giờ sau đó cô *trong chân không* và tạo hỗn hợp đẳng phí với DCM (3 x 5 mL). Hòa phần cặn vào DCM (6 mL) và thêm dung dịch thu được vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (137 mg, 0,9004 mmol) và DIPEA (445,20 mg, 0,6 mL, 3,4447 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Rót hỗn hợp này vào nước (10 mL) và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 60% trong hexan) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (223 mg, 56%, hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân) ở dạng bọt màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 – 8,06 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,08 – 6,86 (m, 2H), 4,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,75 (td, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 2,63 – 2,38 (m, 2H), 2,18 – 1,84 (m, 2H), 1,24 – 1,12 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,90, -79,76, -136,20 (ddd, J = 19,2, 9,1, 5,7 Hz), -136,61 (ddd, J = 19,3, 9,4, 5,6 Hz), -153,43 –

-153,56 (m), -153,95 – -154,06 (m) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,1371, tìm được là 489,2 $(M+1)^+$; 487,1 $(M-1)^-$.

Bước 8:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (200 mg, 0,41 mmol) trong metanolic amoniac (2,2 mL của 13 M, 28,6 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường qua đêm sau đó cô *trong chân không* và tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn với MeOH (3 x 5 mL) thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (108 mg, 56%, hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 – 6,85 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,74 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,37 (m, 2H), 1,99 (ddt, J = 37,8, 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,93, -79,78, -136,32 (ddd, J = 19,5, 9,5, 5,8 Hz), -136,69 (ddd, J = 19,3, 9,4, 5,6 Hz), -153,54 (dd, J = 19,1, 6,3 Hz), -154,05 (d, J = 19,6 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,15 $(M+1)^+$; 472,15 $(M-1)^-$.

Bước 9:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (108 mg, 0,23 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-2, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc. thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 3,22 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**63**, 29 mg, 27%); ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,4 $(M+1)^+$ và 472,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,63 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**64**, 35 mg, 32%); ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,4 $(M+1)^+$ và 472,4 $(M-1)^-$.

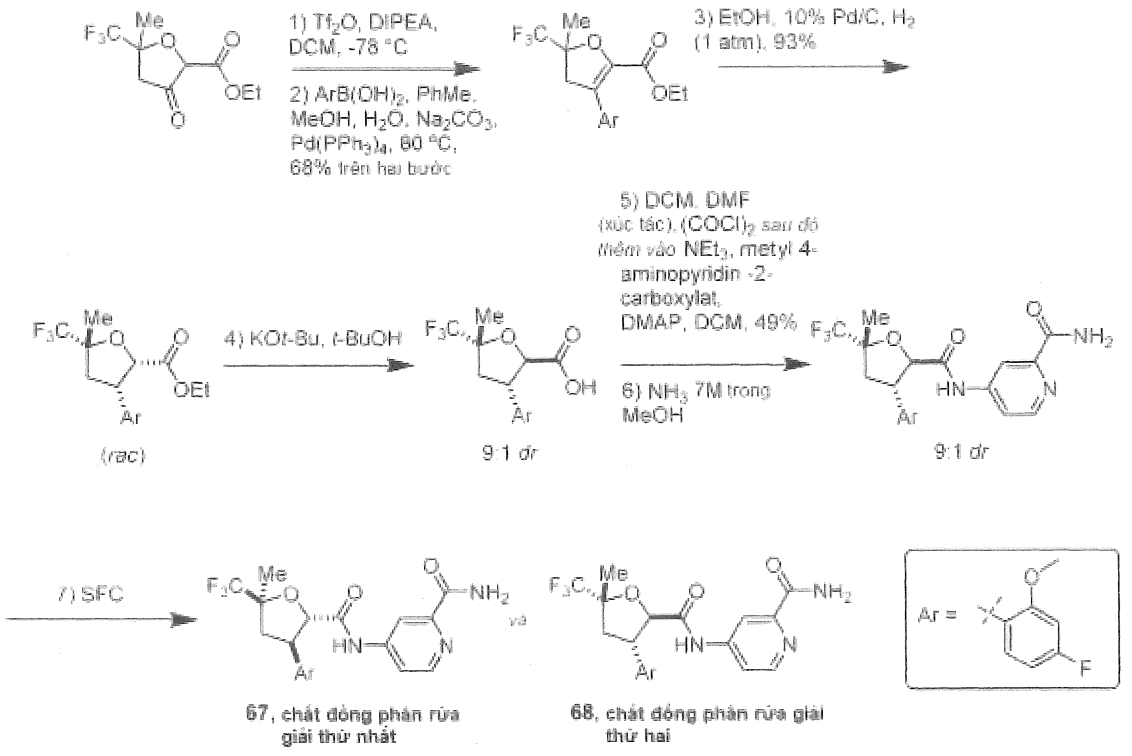
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 9, ngoại trừ trimetylaxetaldehyt được sử dụng làm vật liệu ban đầu thay cho 1,1,1-triflo-2-butanon trong bước 1. Trong bước 9, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
65	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,18 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 433,1813, tìm được là 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,23 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H) ppm.
66	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-	ESI-MS *m/z* được tính cho 433,1813, tìm được là 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 -

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,68 phút)	; Thời gian lưu: 3,23 phút	8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,77 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,8, 11,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H) ppm.

Ví dụ 10

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**67**) và *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**68**)



Bước 1:

Thêm từng giọt triflic anhydrit (1,5 mL, 8,92 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,66 g, 6,91 mmol) và DIPEA (3,6 mL, 20,67 mmol) trong DCM (50 mL) đang khuấy ở -78 °C. Sau 3 giờ thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (2,573 g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2:

Khử khí dung dịch chứa etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (2,573 g, 6,91 mmol), axit (4-flo-2-metoxy-phenyl)boronic (1,84 g, 10,83 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (600 mg, 0,52 mmol) và Na_2CO_3 (1,8 g, 16,98 mmol) trong PhMe (30 mL), MeOH (3 mL) và H_2O (3 mL), sau đó gia nhiệt ở 80 °C trong 16 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với EtOAc, tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (80 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong xăng) tạo ra etyl 4-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-

2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1,64 g, 68% qua hai bước) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS *m/z* được tính cho 348,09848, tìm được là 349,2 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm EtOH (45 mL) vào bình cầu chứa etyl 4-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1,64 g, 4,71 mmol) và Pd/C (500 mg, 0,47 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này sau đó khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite, rửa bằng EtOH, và cô *trong chân không*. Thêm Pd/C (500 mg, 0,47 mmol) vào phần cặn, và tạo huyền phù hỗn hợp này trong EtOH (45 mL). Khử khí cho hỗn hợp này sau đó khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite, rửa bằng EtOH, và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,53 g, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ESI-MS *m/z* được tính cho 350,11414, tìm được là 351,2 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Khuấy dung dịch chứa etyl *rac*-(*2S,3S,5R*)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (10 mg, 0,029 mmol) và KO*t*-Bu (192 mg, 1,711 mmol) trong *tert*-butanol (0,3 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Pha loãng phản ứng trong EtOAc và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH4Cl trong nước bão hòa. Lặp lại quy trình này 19 lần nữa và gộp 20 phản ứng lại cho phần còn lại của quy trình làm sạch. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Sau đó axit hóa lớp nước bằng HCl 1 M và chiết lần nữa. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (186 mg) ở dạng cặn màu da cam, với tỷ lệ chất đồng phân không đối quang 9:1, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 5:

Thêm DMF (10 µL, 0,13 mmol) và oxalyl clorua (200 µL, 2,29 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (222 mg với tỷ lệ chất đồng phân không đối quang 9:1, 0,69 mmol) trong DCM (7,0 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi cô *trong chân không*. Pha loãng phần cặn trong DCM (5 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (160 mg, 1,05 mmol) và Et_3N (500 µL, 3,59 mmol) trong DCM (2,0 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm DMAP (8 mg, 0,06548 mmol) vào và

khuấy phản ứng ở 0 °C trong 10 phút, sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM và rửa bằng dung dịch HCl 2M. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* trực tiếp trên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong xăng) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (154 mg, 49%) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ 9:1. ESI-MS *m/z* được tính cho 456,13083, tìm được là 457,3 $(M+1)^+$; 455,2 $(M-1)^-$.

Bước 6:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (154 mg trong hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 9:1, 0,34 mmol) trong metanolic amoniac (2,0 mL dung dịch 7 M, 14,00 mmol) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường qua đêm, sau đó cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit, ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,1 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Các chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân không đối quang chính của *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (15 mg, 0,03398 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5um, 25 cm x 21,2 mm của Daicel Corporation thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 1,44 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**67**, 3,2 mg, 42%); ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,8 $(M+1)^+$; 440,8 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,98 phút. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 11,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H) ppm.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,63 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**68**, 4,1 mg, 52%). ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,8 $(M+1)^+$; 440,8 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,98 phút.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 10, đưa vào xử lý chất đồng phân không đối quang phụ được tạo thành trong bước 4. Trong bước 7, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,1 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
69	*rel*-(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 1,44 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,1 $(M+1)^+$; 440,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,85 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 11,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H) ppm.
70	*rel*-(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-	ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116,	

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 1,63 phút)	tìm được là 442,2 $(M+1)^+$; 440,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,85 phút	

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 10, ngoại trừ 2-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước ghép cặp Suzuki 2. Trong bước 4, THF được sử dụng làm dung môi chứ không phải là *tert*-butanol. Trong bước 7, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,1 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
71	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,2 $(M+1)^+$; 454,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,05 phút	

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 1,05 phút)		
72	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 1,73 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,2 $(M+1)^+$; 454,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,06 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,33 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H) ppm.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 10, ngoại trừ 2-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước ghép cặp Suzuki 2 và các điều kiện được sử dụng cho bước epime hóa/thủy phân 4 là tương tự với các điều kiện được sử

dụng trong Ví dụ 2 bước 7. Trong bước 7, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,1 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
73	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 2,61 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 477,11234, tìm được là 478,6 $(M+1)^+$; 476,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,03 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,07 (m, 3H), 4,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 11,8, 10,1, 8,1 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm.
74	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 477,11234, tìm được là 478,6 $(M+1)^+$; 476,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,04 phút	

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 3,32 phút)		

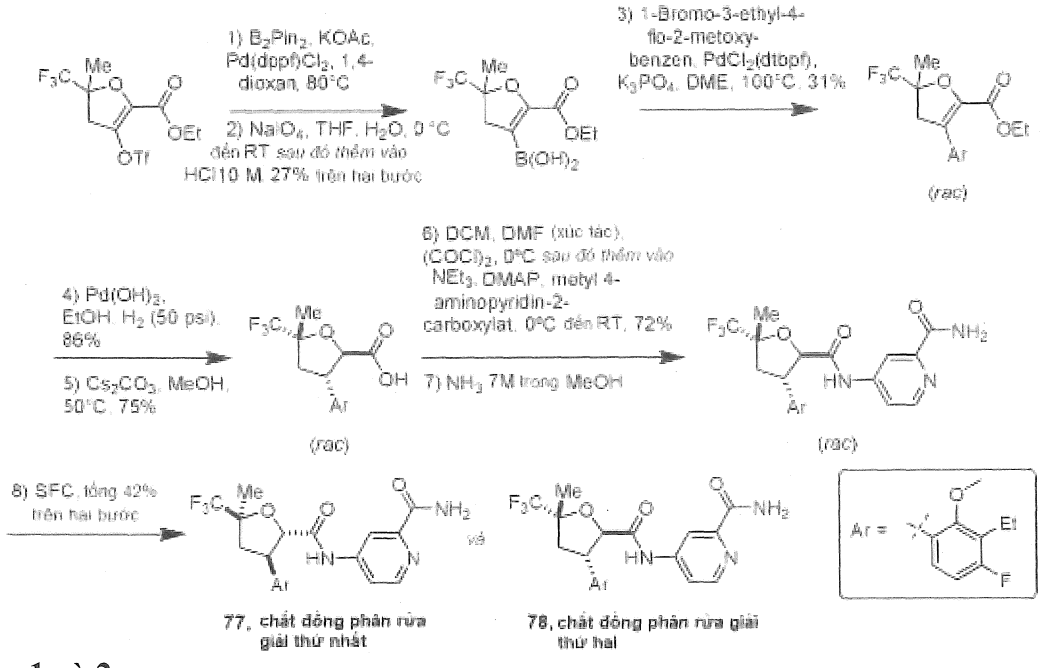
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 10, ngoại trừ axit (2,4-diflo-3-metyl-phenyl)boronic được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước ghép cặp Suzuki 2 và các điều kiện được sử dụng cho bước epime hóa/thủy phân 4 là tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 1 bước 3:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
75	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 2,89 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 443,12683, tìm được là 444,6 $(M+1)^+$; 442,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,12 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 3H) ppm.

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
76	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên Cột Chiralpak AS-H, thời gian lưu = 3,71 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 443,12683, tìm được là 444,6 $(M+1)^+$; 442,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,12 phút	

Ví dụ 11

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)- 4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**77**) và *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)- 4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**78**)



Bước 1 và 2:

Thêm kali axetat (8 g, 81,514 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (27 g, 106,32 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (10 g, 26,865 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng bằng khí agon sau đó thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (983 mg, 1,3434 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt đến 80 °C trong môi trường agon trong 15 phút. Theo dõi phản ứng bằng TLC. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng với EtOAc (500 mL) và nước (300 mL). Sau đó lọc qua đệm celite, tách hai lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (300 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên natri sulfat khan và cô dưới chân không.

Hòa tan sản phẩm thô trong THF (30 mL) và H_2O (15 mL), được làm lạnh đến 0-5 °C. Thêm từng phần nhỏ $NaIO_4$ (17 g, 79,479 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó thêm HCl (10 mL dung dịch 1 M, 10,000 mmol) vào và khuấy khối lượng phản ứng trong 4 giờ. Sau đó pha loãng khối lượng phản

ứng với nước (200 mL) và EtOAc (500 mL). Tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế khối lượng thô bằng sắc ký silica gel sử dụng EtOAc 2-10% trong hexan thu được chất rắn màu vàng, rửa chất rắn này bằng hexan thu được axit [5-etoxycarbonyl-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-4-yl]boronic (2,5 g, 27%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 18,24 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm K_3PO_4 (7,65 g, 36,04 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-bromo-3-etyl-4-flo-2-metoxy-benzen (3 g, 12,87 mmol) và axit [5-etoxycarbonyl-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-4-yl]boronic (3,79 g, 14,16 mmol) trong DME (15 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng khí N_2 trong 5 phút tiếp đó là thêm $PdCl_2$(dtbpf) (838,86 mg, 1,29 mmol) vào và gia nhiệt đến 100 °C trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite, pha loãng dịch lọc này với nước (50 mL) và chiết lớp nước bằng EtOAc (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 3% trong hexan) tạo ra etyl 4-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1,5 g, 31%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,1823 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,9648 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 4,0401 (q, J = 6,9Hz, 2H), 3,5996 (s, 3H), 3,4321 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,1492 (d, J = 17,6Hz, 1H), 2,6211-2,5858 (m, 2H), 1,614 (s, 3H), 1,1339 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,0159 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 376,1298, tìm được là 377,0 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm $Pd(OH)_2$ (4,5 g, 32,04 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 4-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1,5 g, 3,99 mmol) trong etanol (50 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ trong thiết bị lắc Parr dưới áp suất hydro 50 psi. Lọc khối lượng phản ứng qua đệm celite, làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất thô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 30% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,3 g, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (t, J = 6,9Hz, 1H), 6,92 (t,J = 9Hz, 1H) 4,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,31-2,26 (m,

1H), 1,49 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,72 (t, J = 7Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 378,1454, tìm được là 379,0 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm xesi carbonat (2,07 g, 6,34 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,2 g, 3,17 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ sau đó gia nhiệt ở 50 °C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* sau đó thêm nước (5 mL) vào. Axit hóa lớp nước bằng HCl 1M, đến độ pH trung tính. Chiết lớp nước trong hỗn hợp metanol 10% -DCM (2 x 50 mL) và làm bay hơi lớp hữu cơ *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1 g, 75%) ở dạng chất lỏng không màu, chất lỏng này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 7,29-7,25 (m,1H) 6,99 (t, J = 9 Hz,1H), 4,44 (d, J = 10,4, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,27-1,98 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,14 (t,J = 7,4Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 350,1141, tìm được là 351,0 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm DMF (5 µL, 0,065 mmol) và oxalyl clorua (100 µL, 1,15 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (100 mg, 0,29 mmol) trong DCM (2,5 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* sau đó pha loãng trong DCM (2,3 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (60 mg, 0,39 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) và Et_3N (250 µL, 1,79 mmol) trong DCM (2 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 10 phút làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trên silica gel và tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100 % trong heptan) thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (109 mg, 72%). ESI-MS *m/z* được tính cho 484,16214, tìm được là 485,8 $(M+1)^+$; 483,1 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Khuấy metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (109 mg, 0,20 mmol)

và amoniac (10 mL dung dịch 7 M, 70,00 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (105 mg, chứa 8% là chất đồng phân phụ không mong muốn), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 469,16248, tìm được là 470,2 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$.

Bước 8:

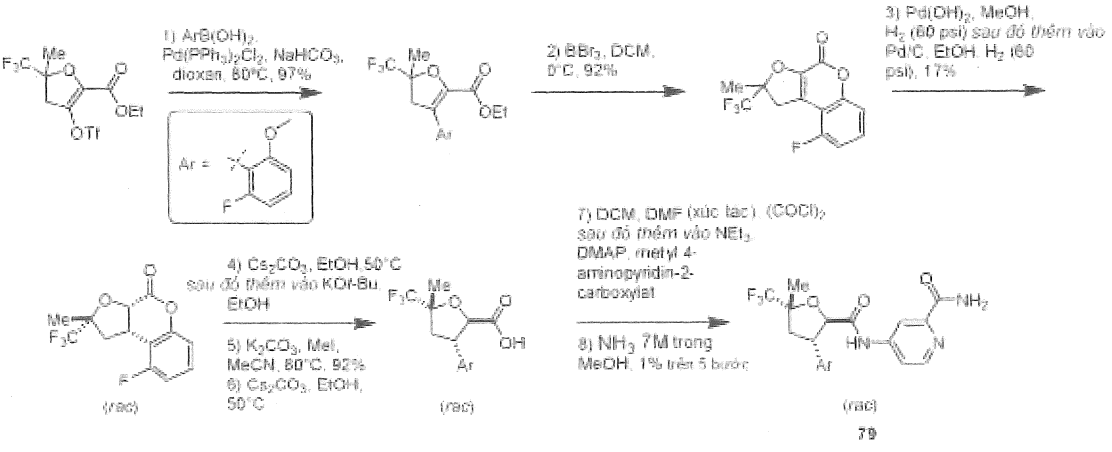
rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (105 mg, 0,22mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 3,22 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**77**, 22,6 mg, 22%); ESI-MS *m/z* được tính cho 469,16248, tìm được là 470,2 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,63 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**78**, 20,7 mg, 20%); ESI-MS *m/z* được tính cho 469,16248, tìm được là 470,3 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$.

Ví dụ 12

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**79**)



Bước 1:

Khử khí và làm đầy lại bằng nitơ (x 3 trước khi thêm xúc tác, sau đó x 3 với chất xúc tác) hỗn hợp gồm etyl 2-metyl-2-(triflometyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (1550 mg, 4,16 mmol), axit (2-flo-6-metoxy-phenyl)boronic (690 mg, 4,06 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (160 mg, 0,23 mmol) trong dioxan (35 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (dư). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 24 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong EtOAc và rửa dung dịch này bằng nước/nước muối. Tách các lớp và lọc lớp hữu cơ qua cartridge celite (10 g), rửa giải bằng EtOAc, sau đó cô *trong chân không* thu được etyl 4-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1,40 g, 97%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 348,09848, tìm được là 349,1 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm từng giọt BBr_3 (6,30 mL dung dịch 1 M, 6,34 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa etyl 4-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(triflometyl)-3H-furan-5-carboxylat (1450 mg, 4,16 mmol) trong DCM (5,65 mL). Khi hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và dung dịch natri bicarbonat vào hỗn hợp này. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Hòa tan dầu này trong DCM (6,75 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khi thêm TFA (1,014

g, 685 µL, 8,90 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 45 °C trong 30 phút sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat, chiết bằng DCM và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được 9-flo-2-metyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (1,1 g, 92%) ở dạng chất rắn dạng sáp màu nâu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 2H), 3,86 - 3,59 (m, 2H), 1,72 (d, J = 1,0 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Hòa tan 9-flo-2-metyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (1100 mg, 3,82 mmol) trong MeOH (50 mL) và thêm dung dịch này vào $Pd(OH)_2$ (3 g, 21,4 mmol) trong bình Parr dung tích 250 mL. Lắc hỗn hợp này dưới áp suất hydro 60 psi ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong etanol (50 mL) và thêm vào Pd/C (1,1 g), sau đó lắc dưới áp suất hydro 60 psi ở nhiệt độ môi trường trong 60 giờ trước khi lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 10 đến 40% trong heptan) tạo ra *rac*-(2*R*,3a*S*,9b*S*)-9-flo-2-metyl-2-(triflometyl)-1,2,3a,9b-tetrahydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (190 mg, 17%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 290,0566, tìm được là 291,1 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm xesi carbonat (430 mg, 1,32 mmol) vào huyền phù được khuấy chứa *rac*-(2*R*,3a*S*,9b*S*)-9-flo-2-metyl-2-(triflometyl)-1,2,3a,9b-tetrahydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (190 mg, 0,65 mmol) trong etanol (4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong etanol (4 mL) và thêm kali *tert*-butoxit (4 đương lượng) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm trước khi dập tắt phản ứng bằng HCl 1M trong nước (5 mL), pha loãng với EtOAc (10 mL) và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 10 mL), và làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-hydroxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (200 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 5:

Thêm K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) và MeI (263 mg, 1,85 mmol) vào dung dịch chứa axit axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-hydroxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-

2-carboxylic (200 mg, 0,65 mmol) trong axetonitril (2 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 80 °C trong 6 giờ trong bình phản ứng đóng kín, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, pha loãng trong DCM và lọc. Cô dịch lọc cẩn thận trong *chân không* bằng cách sử dụng bể nước lạnh thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (200 mg) ở dạng dầu màu vàng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 6:

Thêm metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (200 mg, 0,59 mmol) vào huyền phù được khuấy chứa xesi carbonat (390 mg, 1,19 mmol) trong etanol (4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 2 giờ. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong HCl 1M trong nước (5 mL) và EtOAc (10 mL) và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 10 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (190 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 322,08282, tìm được là 321,1 $(M-1)^-$.

Bước 7:

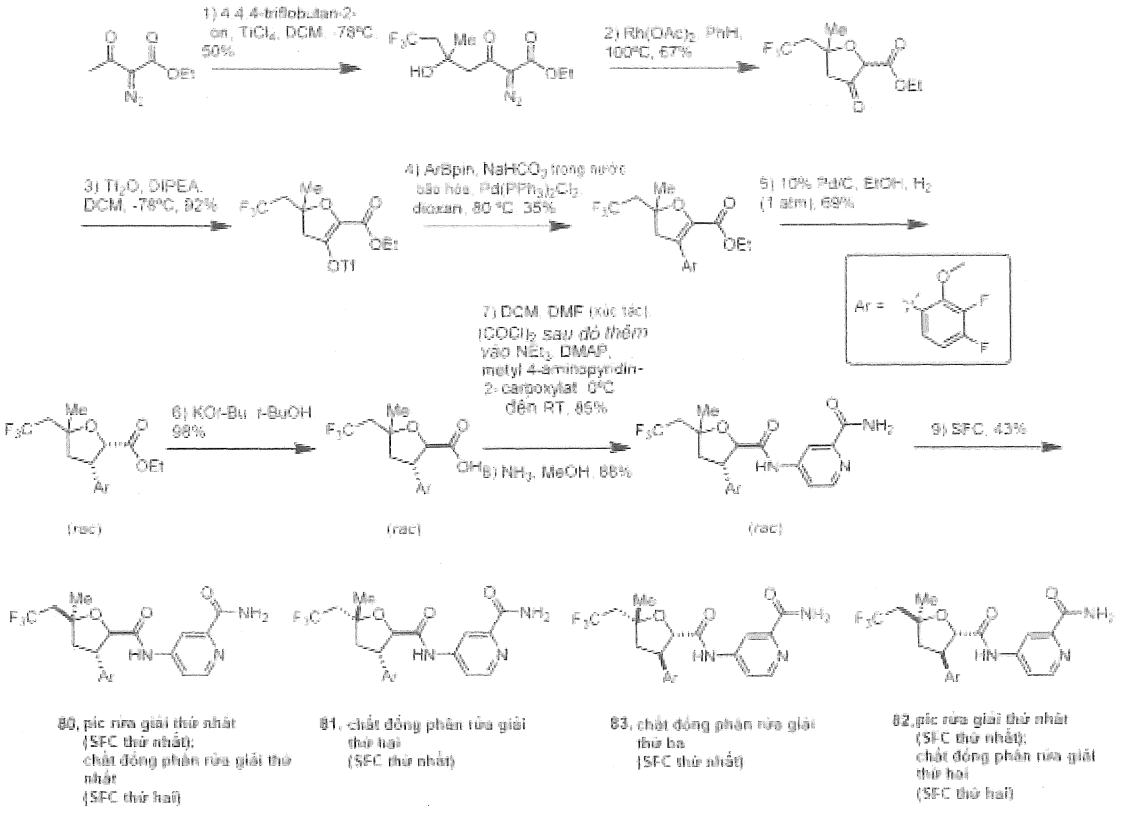
Thêm DMF (4,6 µL, 0,059 mmol) và oxalyl clorua (160 µL, 1,83 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (190 mg, 0,59 mmol) trong DCM (10 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 15 phút cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không*, pha loãng phần cặn trong DCM (3 mL) và thêm từng giọt trong 5 phút vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (90 mg, 0,59 mmol), DMAP (3,7 mg, 0,030 mmol) và NEt_3 (250 µL, 1,79 mmol) trong DCM (5 mL). Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường qua đêm, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch HCl 2M (50 mL). Chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và cô dịch lọc *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (250 mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 456,13083, tìm được là 457,1 $(M+1)^+$.

Bước 8:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (250 mg, 0,55 mmol) trong metanolic amoniac (10 mL dung dịch 7 M, 70,00 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ. Cô dung dịch này trong *chân không* trước khi tinh chế phân đoạn lynx (Amoniac shallow 5 gradien, trong dung môi nạp DMSO) thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**79**, 3,2 mg, 1% qua 5 bước). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,26 (td, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,12 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,05 (td, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,10 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 12,6, 8,1 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,1 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$.

Ví dụ 13

rel-(2*R*,3*S*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**80**), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**81**), *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**82**) và *rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**83**)



Bước 1:

Thêm tuần tự và từng giọt $TiCl_4$ (20 mL dung dịch 1 M, 20,0 mmol) và Et_3N (2,77 mL, 19,9 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-diazo-3-oxo-butanoat (2,47 mL, 17,89 mmol) trong DCM (100 mL) trong bình cầu ba cổ, khuấy ở -78 °C. Sau 1 giờ, thêm dung dịch chứa $Ti(OiPr)_4$ (5,6 mL, 19,0 mmol) và 4,4,4-triflobutan-2-on (2,33 g, 18,5 mmol) trong DCM (20 mL) vào hỗn hợp này *qua phễu nhỏ giọt*. Sau 5 giờ nữa dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa vào. Tách lớp nước và chiết (DCM) và rửa các chất hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế (80 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 2-diazo-7,7,7-triflo-5-hydroxy-5-metyl-3-oxo-heptanoat (2,5 g, 50%) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,37 (m, 2H), 1,42 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 2:

Gia nhiệt thể huyền phù chứa rôđi tetraaxetat (68 mg, 0,15 mmol) trong benzen (60 mL) ở 100 °C trong 10 phút. Sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa etyl 2-diazo-7,7,7-triflo-5-

hydroxy-5-metyl-3-oxo-heptanoat (2500 mg, 8,858 mmol) trong benzen (22 mL) vào qua phễu nhỏ giọt. Sau 2 giờ làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường, lọc qua celite, rửa bằng DCM, và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 5-metyl-3-oxo-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,5 g, 67%) ở dạng dầu không màu, trong hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 2H), 2,86 - 2,66 (m, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 52,9, 1,1 Hz, 3H), 1,32 (td, J = 7,1, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm triflometylsulfonyl triflometansulfonat (2,18 g, 7,72 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-3-oxo-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,50 g, 5,90 mmol) và DIPEA (2,3 g, 17,8 mmol) trong DCM (50 mL) đang khuấy ở -78 °C. Sau 4 giờ thêm dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được etyl 2-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (2,1 g, 92%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiế.

Bước 4:

Khử khí kỹ hỗn hợp gồm etyl 2-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (850 mg, 2,20 mmol), 2-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (715 mg, 2,647 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,11 mmol) trong dioxan (20 mL) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2 mL) và gia nhiệt ở 80 °C. Sau 4 giờ làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua cartridge celite rửa bằng EtOAc, sau đó cô *trong chân không*. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) thu được etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-3H-furan-5-carboxylat (290 mg, 35%) ở dạng dầu trong. ESI-MS *m/z* được tính cho 380,1047, tìm được là 381,2 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm EtOH (10 mL) vào hỗn hợp gồm etyl 4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-3H-furan-5-carboxylat (290 mg, 0,7625 mmol) và Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 1000 mg, 0,94 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro qua đêm. Thêm tiếp Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 1000 mg, 0,94 mmol) vào, khử khí hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 20 giờ nữa. Chuyển hỗn hợp

này qua cartridge celite rửa bằng DCM, và cô dịch lọc *trong chân không* và tinh chế bằng sắc ký cột (12g SiO_2, EtOAc 0 đến 40%/các hexan) thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (200 mg, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 6,95 - 6,81 (m, 2H), 4,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,84 - 3,63 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,51 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,47 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 382,12036, tìm được là 383,3 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Khuấy dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (75 mg, 0,20 mmol) và kali *tert*-butoxit (65 mg, 0,58 mmol) trong *tert*-butanol (2,2 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ trước khi dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và pha loãng với EtOAc. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Sau đó axit hóa lớp nước bằng HCl 1M và chiết bằng EtOAc nữa. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (68 mg, 98%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 355,0 $(M+1)^+$; 352,9 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Thêm DMF (3 µL, 0,04 mmol) và oxalyl clorua (50 µL, 0,57 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (60 mg, 0,17 mmol) trong DCM (5 mL). Sau 15 phút ở nhiệt độ môi trường cô hỗn hợp phản ứng trong *chân không*. Pha loãng phần cặn trong DCM (2 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (40 mg, 0,26 mmol), DMAP (2 mg, 0,016 mmol) và Et_3N (150 µL, 1,08 mmol) trong DCM (1 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 10 phút ở nhiệt độ này, làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 40 phút nữa trước khi pha loãng trong DCM (50mL) và rửa bằng dung dịch HCl 2M (50 mL). Chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (70 mg, 85%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,13705, tìm được là 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Bước 8:

Khuấy metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (70 mg, 0,14 mmol) trong metanolic amoniac (2 mL dung dịch 7 M, 14,00 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Thêm tiếp metonolic amoniac (2 mL dung dịch 7 M, 14,00 mmol) vào và để phản ứng trong 6 giờ trước khi cô *trong chân không* thu được hỗn hợp gồm *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit và *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (60 mg, 88%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,3 $(M+1)^+$; 472,3 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Hỗn hợp gồm *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit và *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit thu được trong Bước 8 (60 mg, 0,1267 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 0,91 phút): hỗn hợp gồm cả hai *rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**80**) và *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**82**), mà cần phải tách tiếp.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,29 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**81**, 9,9 mg, 16,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 4,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,80 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 2,48 (dddd, J = 26,3, 15,2, 11,0, 4,2 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 9,8

Hz, 2H), 1,45 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ ba (thời gian lưu = 1,45 phút): *rel*-(*2S,3R,5R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**83**, 4,8 mg, 8%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,66 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 3H), 2,01 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Pic rửa giải thứ nhất được tách tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-2, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc. thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 4,05 phút): *rel*-(*2R,3S,5S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**80**, 3,6 mg, 6%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,76 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,0, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,68 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,81 (td, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,62 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,3 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,39 phút): *rel*-(*2S,3R,5S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**82**, 7 mg, 11,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 2,63 (dddd, J = 26,4, 15,2, 11,0, 4,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 13, ngoại trừ 3,3-diflo-butan-2-on được sử dụng làm vật liệu ban đầu thay cho 4,4,4-triflobutan-2-on trong bước 1. Trong bước 6, etanol được sử dụng làm dung môi chứ không phải là *tert*-butanol:

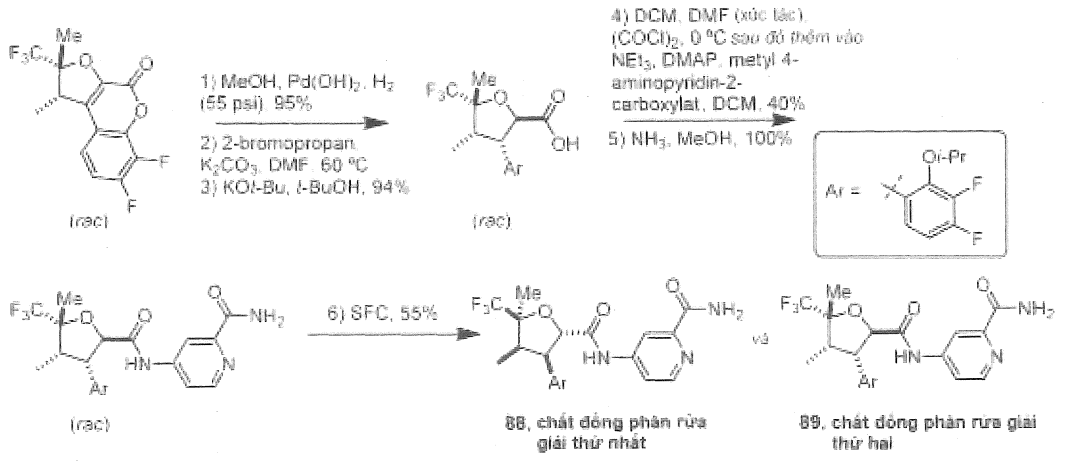
Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
84	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,18 phút; chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 2,35 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,01 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,40 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,05 (m, 1H), 7,92 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 2,3 Hz, 3H), 3,85 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 1,70 (td, J = 19,0, 2,9 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 2,9 Hz, 3H) ppm.
85	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,18 phút; chất đồng phân rửa giải thứ hai	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,89 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,30 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 6,60 (tdd, J = 9,2, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,36 (dddd, J = 12,4, 9,5, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J =

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	bằng SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 3,69 phút)		2,6 Hz, 3H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 1,95 (ddd, J = 12,5, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 1,77 (td, J = 19,4, 2,1 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 1,9 Hz, 3H) ppm.
86	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,39 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,89 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,64 (ddd, J = 8,0, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 6,55 (td, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,9, 1,2 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,50 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 12,5, 7,1 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 19,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm.
87	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-	ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,2 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (dq, J = 4,4, 2,3

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ ba bằng SFC trên cột Whelk01, thời gian lưu = 1,81 phút)	; Thời gian lưu: 2,98 phút	Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 4H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,64 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H) ppm.

Ví dụ 14

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**88**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**89**)



Bước 1:

Thêm MeOH (620 mL) vào bình cầu lắc Parr chứa *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (32,3 g, 100,9 mmol) và $Pd(OH)_2$ (24 g, 34,18 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và điều áp H_2 đến 55 psi, và để lắc trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp này, rửa chất xúc tác bằng DCM tiếp đó là EtOAc và metanol, và cô dịch lọc *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (34 g, 95%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,05 (ddt, J = 9,1, 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 10,1, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,93 (h, J = 7,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 353,6 $(M-1)^-$.

Bước 2:

Thêm 2-bromopropan (210 µL, 2,24 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (260 mg, 0,73 mmol) và K_2CO_3 (305 mg, 2,21 mmol) trong DMF (3,7 mL). Gia nhiệt phản ứng ở 60 °C trong 2 giờ trước khi thêm tiếp 2-bromopropan (210 µL, 2,24 mmol) vào. Sau khi khuấy 2 giờ nữa ở 60 °C làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với

dung dịch NH_4Cl. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (271 mg) ở dạng dầu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 3:

Thêm kali *tert*-butoxit (155 mg, 1,38 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (270 mg, 0,68 mmol) trong *tert*-butanol (5 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khuấy phản ứng này trong 2 giờ trước khi pha loãng trong EtOAc và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1M. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (246 mg, 94%) ở dạng cặn màu vàng. ESI-MS *m/z* được tính cho 382,12036, tìm được là 381,6 $(M-1)^-$.

Bước 4:

Thêm DMF (5 µL, 0,065 mmol) và oxalyl clorua (170 µL, 1,95 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (246 mg, 0,64 mmol) trong DCM (6 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút cô hỗn hợp phản ứng trong *chân không* và pha loãng phần cặn trong DCM (4 mL). Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (145 mg, 0,95 mmol) và Et_3N (450 µL, 3,229 mmol) trong DCM (2 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm DMAP (7 mg, 0,057 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong 10 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và rửa bằng dung dịch HCl 1M. Làm khô các lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*, trực tiếp trên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong xăng) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (133 mg, 40%). ESI-MS *m/z* được tính cho 516,16833, tìm được là 517,7 $(M+1)^+$; 515,8 $(M-1)^-$.

Bước 5:

Khuấy metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (133 mg, 0,26 mmol) trong metanolic amoniac (8 mL dung dịch 7 M, 56,00 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (130 mg, 100%). ESI-MS *m/z* được tính cho 501,1687, tìm được là 502,6 $(M+1)^+$.

Bước 6:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (130 mg, 0,26 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 0,84 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**88**, 38 mg, 29%). ESI-MS *m/z* được tính cho 501,1687, tìm được là 502,2 $(M+1)^+$; 500,2 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,29 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**89**, 34,2 mg, 26%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 5,09 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,74 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,71 (d, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 501,1687, tìm được là 502,2 $(M+1)^+$; 500,2 $(M-1)^-$.

Ví dụ 15

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**90**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**91**)

Bước 1:

Thêm K_3PO_4 (8,5 mL dung dịch 2 M, 17,00 mmol) và axit (3,4-diflophenyl)boronic (860 mg, 5,45 mmol) vào dung dịch được khử khí chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2 g, 4,85 mmol) trong toluen (25 mL). Khử khí tiếp hỗn hợp này trong 10 phút trước khi thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (285 mg, 0,25 mmol) vào. Khuấy phản ứng này ở 100 °C trong 2 giờ trước khi loại bỏ dung môi *trong chân không* và pha loãng phần cặn với nước. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 100 mL) và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 2 đến 5% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (1,7 g, 98%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,21 (ddt, J = 8,4, 4,1, 1,6 Hz, 1H), 4,20 – 3,98 (m, 2H), 3,78 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 5,64 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 350,0941, tìm được là 351,0 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm Pd/C (nạp 10 % trọng lượng, 456 mg, 0,43 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (1,00 g, 2,86 mmol) trong EtOH (50 mL) và khử khí chân không hỗn hợp này. Làm đầy lại bình cầu này bằng hydro và sục bình cầu khí hydro qua dung dịch này trong 5 phút. Khuấy phản ứng này trong bình cầu khí hydro ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ trước khi làm mới bình cầu này và lặp lại bước sục này. Sau đó để phản ứng được khuấy trong bình cầu khí hydro trong 3 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và làm khô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1000 mg, 99%) ở dạng dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (dt, J = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,96 (ttt, J = 10,8, 7,1, 3,8

Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 2,71 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,79 (dq, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Khuấy dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,26 g, 3,58 mmol) và KO*t*-Bu (801 mg, 7,14 mmol) trong *tert*-butanol (34 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và axit hóa đến độ pH 2 bằng HCl 1 M. Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,22 g, 76%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,17 (dt, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 11,3, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 8,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 2,64 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,85 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 324,0785, tìm được là 323,1 $(M-1)^-$.

Bước 4:

Thêm oxalyl clorua (28 µL, 0,32 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (50 mg, 0,13 mmol) trong DCM (1 mL) và DMF (5 µL, 0,065 mmol) đang khuấy ở 0 °C, và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút trước khi cô *trong chân không*. Tạo hỗn hợp đẳng phí phần cặn sử dụng toluen và hòa tan phần cặn trong DCM (1 mL). Thêm DIPEA (46 µL, 0,26 mmol) và metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (20,4 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch mới này và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung MeOH và làm bay hơi hỗn hợp này *trong chân không*. Tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (dung môi rửa giải bazơ) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (45 mg, 75%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 5,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 2,67 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,88 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, Cloroform-d) δ -74,42, -136,68 (d, J = 21,4 Hz), -138,88 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 458,1265, tìm được là 459,2 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (45 mg, 0,098 mmol) trong metanolic amoniac (3 mL dung dịch 7 M, 21,00 mmol) và MeOH (2,5 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ. Gia nhiệt phản ứng ở 50 °C trong 1 giờ 40 phút trước khi thêm tiếp metanolic amoniac (3 mL dung dịch 7 M, 21,00 mmol) vào. Sau 20 phút nữa cô hỗn hợp phản ứng trong *chân không*. Tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (dung môi rửa giải bazơ) tạo ra *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (15 mg). ESI-MS m/z được tính cho 443,12683, tìm được là 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Bước 6:

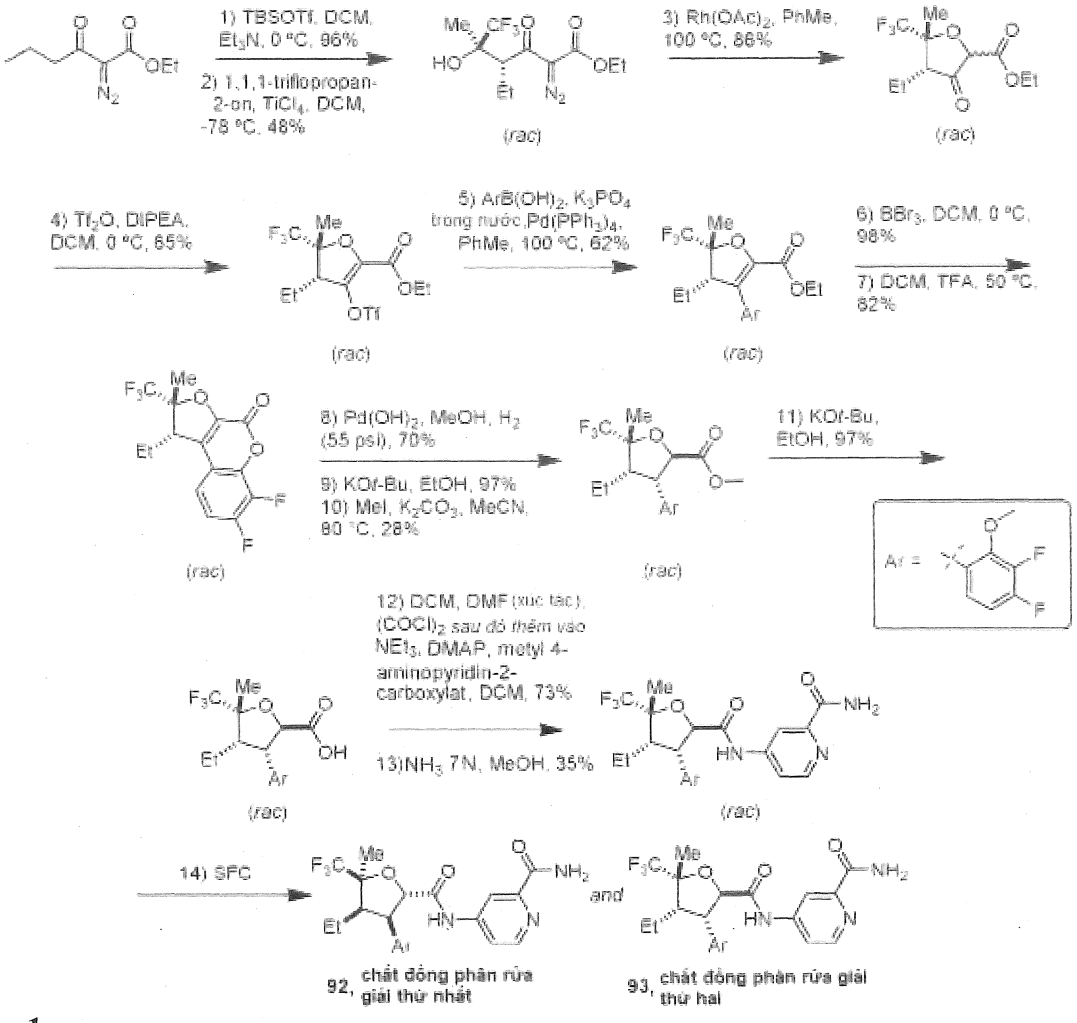
rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 0,64 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**90**, 2 mg, 5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (ddd, J = 12,3, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,83 - 0,64 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 443,12683, tìm được là 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,29 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**91**, 3 mg, 7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 12,1, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,75 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 443,12683, tìm được là 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Ví dụ 16

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**92**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**93**)



Bước 1:

Thêm TEA (6,5340 g, 9 mL, 64,57 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-diazo-3-oxo-hexanoat (5 g, 24,47 mmol) trong DCM (50 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm rất từ từ [*tert*-butyl(dimetyl)silyl] triflometansulfonat (8,6250 g, 7,5 mL, 32,63 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút ở 0 °C. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được etyl (Z)-3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-hex-3-enoat (7 g, 96%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

5,16 (t, J = 7,3Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,04-2,11 (m, 3H), 1,21 (t,J = 8 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) ppm.

Bước 2:

Thêm rất từ từ $TiCl_4$ (617 mL dung dịch 1 M, 617,00 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1,1,1-triflopropan-2-on (70 g, 624,72 mmol) trong DCM (448 mL) đang khuấy ở -78 °C. Thêm dung dịch chứa etyl (Z)-3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-hex-3-enoat (150 g, 452,33 mmol) trong DCM (152 mL, làm khô trước trên $MgSO_4$) vào và khuấy phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (260 mL), tách các lớp và rửa tiếp lớp hữu cơ bằng nước (200mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-4-etyl-6,6,6-triflo-5-hydroxy-5-metyl-3-oxo-hexanoat (66 g, 48%) ở dạng chất lỏng màu hơi đỏ nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,17 (s,1H), 4,21-4,27(m,2H), 4,1(d,J = 9,2Hz,1H),1,77-1,82 (m,1H) 1,64-1,68 (m,1H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (t,J = 7Hz,3H), 0,83 (t,J = 7,4Hz,3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 296,0984, tìm được là 297,1 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm từ từ dung dịch chứa etyl *rac*-(*4R,5R*)-2-diazo-4-etyl-6,6,6-triflo-5-hydroxy-5-metyl-3-oxo-hexanoat (66 g, 219,23 mmol) trong toluen (1320 mL) trong 1 giờ vào dung dịch được khuấy chứa rôđi(II) axetat (985 mg, 2,23 mmol) trong toluen (340 mL) đang khuấy ở 100 °C. Khi tiêu thụ hết vật liệu ban đầu lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etyl-5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (53 g, 86%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,79 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 2,95 (t, J = 4Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 – 1,41(m, 2H), 1,20 – 1,14(m, 3H), 1,06 (t, J = 3,7Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm từng giọt DIPEA (28,196 g, 38 mL, 218,16 mmol) tiếp đó là dung dịch chứa triflometansulfonic anhydrit (63,840 g, 38 mL, 226,27 mmol) trong DCM (190 mL) trong 20 phút vào dung dịch được khuấy chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etyl-5-metyl-3-oxo-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (53 g, 187,71 mmol) trong DCM (340 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau khi thêm dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước lạnh và pha loãng trong hexan. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa và cô

trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 1% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (50 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,92 – 1,75 (m, J = 7,1 Hz, 2H),1,64 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Bước 5:

Thêm K_3PO_4 (188 mL dung dịch 2 M, 376,00 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (3,4-diflo-2-metoxyphenyl) boronic (28 g, 148,99 mmol) và etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (50 g, 122,41 mmol) trong toluen (1000 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng khí N_2 trong 20 phút trước khi thêm $Pd(PPh_3)_4$ (7,2 g, 6,23 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng đến 100 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite, pha loãng dịch lọc này với nước (500 mL), và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 750 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 2% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (30,82 g, 62%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,12 (qq, J = 6,8, 3,6 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,46 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 394,1204, tìm được là 395,2 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm BBr_3 (100 mL dung dịch 1 M, 100,0 mmol) trong 35 phút vào dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (30,8 g, 78,11 mmol) trong DCM (275 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ này trong 1 giờ sau đó dập tắt phản ứng ở nhiệt độ này bằng cách thêm từ từ hỗn hợp gồm nước (110 mL) và dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa (110 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 100 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (29,1 g, 98%) ở dạng chất rắn dạng bột, màu nâu da cam. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,85 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 9,6, 8,8, 7,3 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m,

1H), 1,84 - 1,74 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 380,1047, tìm được là 381,2 $(M+1)^+$; 379,0 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Thêm TFA (11,8 mL, 153,2 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (29,1 g, 76,52 mmol) được hòa tan trong DCM (200 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 1 giờ 45 phút trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và dập tắt phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa (800 mL). Tách các lớp, chiết lớp nước bằng DCM (3 x 200 mL), và làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Hòa tan lại phần cặn trong DCM (50 mL) và heptan (100 mL) được phân lớp trên cùng. Để yên hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm và tách chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng lượng tối thiểu heptan. Cô dịch lọc *trong chân không*, hòa tan lại trong DCM và heptan được phân lớp trên cùng. Để yên hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm và tách mẻ chất rắn thứ hai tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng lượng tối thiểu heptan. Gộp các mẻ lại thu được *rac*-(1*S*,2*R*)-1-etyl-6,7-diflo-2-metyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on (21,0 g, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng có lông mịn. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,22 - 7,07 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 2,16 - 1,92 (m, 2H), 1,66 (q, J = 1,1 Hz, 3H), 1,06 - 0,96 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, Cloroform-d) δ -74,15, -133,57 (d, J = 20,1 Hz), -153,89 (d, J = 20,1 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 334,06284, tìm được là 335,1 $(M+1)^+$; 333,1 $(M-1)^-$.

Bước 8:

Thêm $Pd(OH)_2$ (27 g 10 % trọng lượng/trọng lượng, 19,23 mmol) vào bình Parr chứa dung dịch chứa *rac*-(1*S*,2*R*)-1-etyl-6,7-diflo-2-metyl-2-(triflometyl)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-on (21 g, 62,83 mmol) trong MeOH (460 mL) mà đầu tiên được để nghiền bằng sóng âm trong 15 phút ở 45 °C để đưa vật liệu vào trong dung dịch. Làm chân không bình cầu và làm đầy lại bằng H_2 ba lần trước khi lắc dưới áp suất hydro 55 psi trong 24 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua celite trong điều kiện phủ nitơ, rửa bằng EtOH. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (16,2 g, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng có lông mịn, trong hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang, cũng

chứa 5% là sản phẩm phụ axit. ESI-MS *m/z* được tính cho 368,1047, tìm được là 368,9 $(M+1)^+$; 367,2 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Hòa tan metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1000 mg, 2,616 mmol) trong etanol (35 mL) và thêm KO*t*-Bu (1,21 g, 10,78 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi cô *trong chân không* và cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và HCl 1M. Tách các lớp và chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (900 mg, 97%). ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 356,3 $(M+1)^+$.

Bước 10:

Thêm K_2CO_3 (1,65 g, 11,94 mmol) và MeI (1,6 g, 11,27 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1 g, 2,823 mmol) trong axetonitril (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong lọ nhỏ đóng kín ở 80 °C trong 6 giờ trước khi pha loãng với DCM, lọc và cô dịch lọc cẩn thận trong *chân không* (bể nước lạnh). Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24g SiO_2, EtOAc 10 đến 55% trong heptan) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (300 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,75 (ddd, J = 10,5, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

Bước 11:

Thêm KO*t*-Bu (363 mg, 3,24 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (300 mg, 0,78 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm, sau đó cô *trong chân không*. Cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và HCl 1M và tách các lớp. Chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và làm bay hơi dịch lọc *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (300 mg), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26–7,10 (m, 2H), 4,79 (d, J = 9,0 Hz,

1H), 4,17 (t, J = 9. 2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1. 9 Hz, 3H), 1,58–1,48 (m, 3H), 1,45–1,31 (m, 1H), 1,30–1,02 (m, 2H), 0,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

Bước 12:

Thêm DMF (6,4 µL, 0,083 mmol) và oxalyl clorua (216 µL, 2,48 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (300 mg, 0,81 mmol) trong DCM (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút sau đó cô *trong chân không*. Pha loãng phần cặn trong DCM (3 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminobenzoat (185 mg, 1,22 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) và NEt_3 (350 µL, 2,51 mmol) trong DCM (5 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ sau đó pha loãng trong DCM (50 mL) và rửa bằng HCl 2 M (50 mL). Chuyển các lớp hữu cơ qua cartridge tách pha và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (300 mg, 73%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 502,1527, tìm được là 503,2 $(M+1)^+$.

Bước 13:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (300 mg, 0,5971 mmol) trong metanolic amoniac (500 mL dung dịch 2 M, 1,00 mol). Khuấy phản ứng này trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong heptan, nạp trong DCM) tạo ra *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**116**, 107,1 mg, 35%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d6) δ -72,26, -138,00 (d, J = 21,2 Hz), -154,96 (d, J = 21,2 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 487,15305, tìm được là 488,4 $(M+1)^+$.

Bước 14:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (245 mg, 0,480 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 0,96 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**92**, 78,6 mg, 67%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,61 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -72,26, -138,00 (d, J = 21,3 Hz), -154,96 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 487,15305, tìm được là 488,5 $(M+1)^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 2,07 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**93**, 87,5 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -72,26, -138,00 (d, J = 21,2 Hz), -154,96 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 487,15305, tìm được là 488,8 $(M+1)^+$.

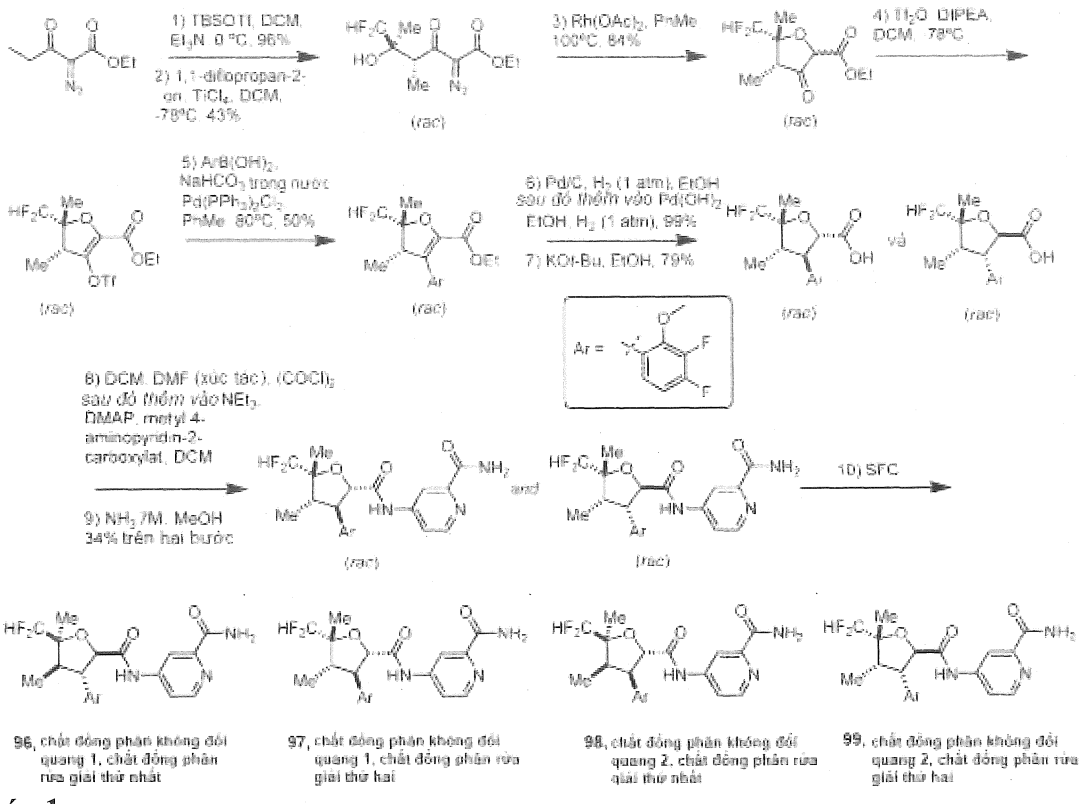
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 16, ngoại trừ etyl 4-xyclopropyl-2-diazo-3-oxo-butanoat được sử dụng làm vật liệu ban đầu thay cho etyl 2-diazo-3-oxo-hexanoat trong bước 1. Trong bước 8, áp suất hydro 1 atm được sử dụng chứ không phải là 55 psi. Các điều kiện được sử dụng cho bước xà phòng hóa 11 là tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 3 bước 10. Trong bước 14, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux Cellulose-2, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc. thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
94	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 2,32 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 499,15305, tìm được là 500,1 $(M+1)^+$; 498,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,32 phút	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,3, 8,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,88 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,63 (s, 1H), 0,45 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 0,20 (q, J = 4,7 Hz, 1H), -0,04 - -0,17 (m, 1H), -0,48 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H) ppm.
95	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofura	ESI-MS *m/z* được tính cho 499,15305, tìm được là 500,6 $(M+1)^+$; 498,7 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	n-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ hai bởi SFC trên cột Lux Cellulose-2, thời gian lưu = 3,59 phút)	; Thời gian lưu: 3,32 phút	= 2,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,1, 5,8, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,96 (dd, J = 11,7, 8,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (td, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 0,28 (dt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 0,06 - -0,06 (m, 1H), -0,40 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H) ppm.

Ví dụ 17

rel-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**96**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**97**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**98**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**99**)



Bước 1:

Thêm Et_3N (45,999 g, 64 mL, 450,03 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-diazo-3-oxo-pentanoat (30 g, 172,77 mmol) trong DCM (300 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm từ từ TBSOTf (55,223 g, 49 mL, 204,73 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở cùng nhiệt độ này. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với dung dịch $NaHCO_3$ trong nước 30% (200 mL), tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước (500 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong*

chân không thu được etyl *rac*-(Z)-3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-pent-3-enoat (48 g, 98%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 2:

Thêm từng giọt $TiCl_4$ (28,545 g, 16,5 mL, 150,49 mmol) và etyl (Z)-3-[*tert*-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-pent-3-enoat (20 g, 73,964 mmol) vào dung dịch chứa 1,1-diflopropan-2-on (14 g, 148,84 mmol) trong DCM (100 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ này trong 30 phút trước khi pha loãng trong nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước và nước muối, và cô trong *chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2) tạo ra etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-6,6-diflo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat (8,5 g, 43%) ở dạng chất lỏng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,74 (t, J = 56,12 Hz, 1H), 4,31(q, J = 14,24 Hz, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,34 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 3H) ppm.

Bước 3:

Khuấy dung dịch chứa rôđi(II) axetat (3 mg, 0,0068 mmol) trong toluen ở 100 °C trong 30 phút trước khi thêm dung dịch chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-6,6-diflo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat (120 mg, 0,45 mmol) trong toluen vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 45 phút sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và lọc. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat (90 mg, 84%) ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,66 (t, J = 54,62 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,38-1,28 (m, 6H) ppm.

Bước 4:

Thêm từng giọt triflic anhydrit (1,85 mL, 11,00 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat (2000 mg, 8,47 mmol) và NEt_3 (3,55 mL, 25,47 mmol) trong DCM (40 mL) đồng thời khuấy ở -78 °C. Sau 2 giờ, thêm $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào, tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM. Cho các lớp hữu cơ đã được gộp lại đi qua cartridge tách pha và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (3,8 g), chứa một ít NEt_3, hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo, mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 368,0353, tìm được là 369,2 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Khử khí hỗn hợp gồm etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (3250 mg, 8,83 mmol), axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (2,0 g, 10,64 mmol) và $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (dư) trong dioxan (80 mL) và làm đầy lại bằng nitơ. Thêm $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (321 mg, 0,46 mmol) vào và khử khí tiếp hỗn hợp này. Gia nhiệt phản ứng ở 80 °C trong 4 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, và lọc lớp hữu cơ qua Celite (10 g), rửa bằng EtOAc, và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 20 đến 40% trong heptan, nạp trong DCM) tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (1,6 g, 50%) ở dạng dầu trong. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,51 - 6,13 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 3H), 3,36 (m, 1H), 1,47 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,31 - 1,14 (m, 3H), 1,08 - 0,82 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 362,11414, tìm được là 363,3 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm EtOH (20 mL) vào bình cầu chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (300 mg, 0,83 mmol) và Pd/C (900 mg, 0,85 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và sau đó khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 3 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite, rửa bằng EtOH, và cô dịch lọc *trong chân không*. Thêm $Pd(OH)_2$/C (20% trọng lượng, 1 đương lượng) và EtOH (20 mL) vào phần cặn và khử khí hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro qua đêm. Lọc hỗn hợp này qua Celite và cô dịch lọc *trong chân không* thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân của etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (300 mg, 99%). ESI-MS *m/z* được tính cho 364,12976, tìm được là 365,1 $(M+1)^+$.

Bước 7:

Thêm KO*t*-Bu (380 mg, 3,39 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân của etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (300 mg, 0,82 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm sau đó cô *trong chân không*. Cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và HCl 1M, tách các lớp và chuyển lớp hữu cơ qua cartridge tách pha. Cô dịch lọc *trong chân*

không thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân của axit 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (220 mg, 79%) ở dạng dầu không màu. ESI-MS *m/z* được tính cho 336,09848, tìm được là 335,1 $(M-1)^-$.

Bước 8 và 9:

Thêm DMF (5 µL, 0,065 mmol) và oxalyl clorua (180 µL, 2,06 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân của axit 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (220 mg, 0,65 mmol) trong DCM (6 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ sau đó cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (3 mL) và thêm từng giọt trong 5 phút vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (150 mg, 0,99 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) và NEt_3 (280 µL, 2,01 mmol) trong DCM (5 mL) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này qua đêm sau đó làm bay hơi *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong metanolic amoniac (7M, 5 mL) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi làm bay hơi *trong chân không*. Tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (dung môi rửa giải bazơ) tạo ra hai các chất đồng phân không đối quang của *rac*-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (tổng số 100 mg tổng số, 34%) với tỷ lệ 1:1. ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Bước 10:

Hai chất đồng phân không đối quang được tách của *rac*-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (100 mg, 0,2196 mmol) mỗi chất được tinh chế tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất của Chất đồng phân không đối quang 1 (thời gian lưu = 4,45 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**96**, 16,9 mg). ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,86 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,55 (dq, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 1,12 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

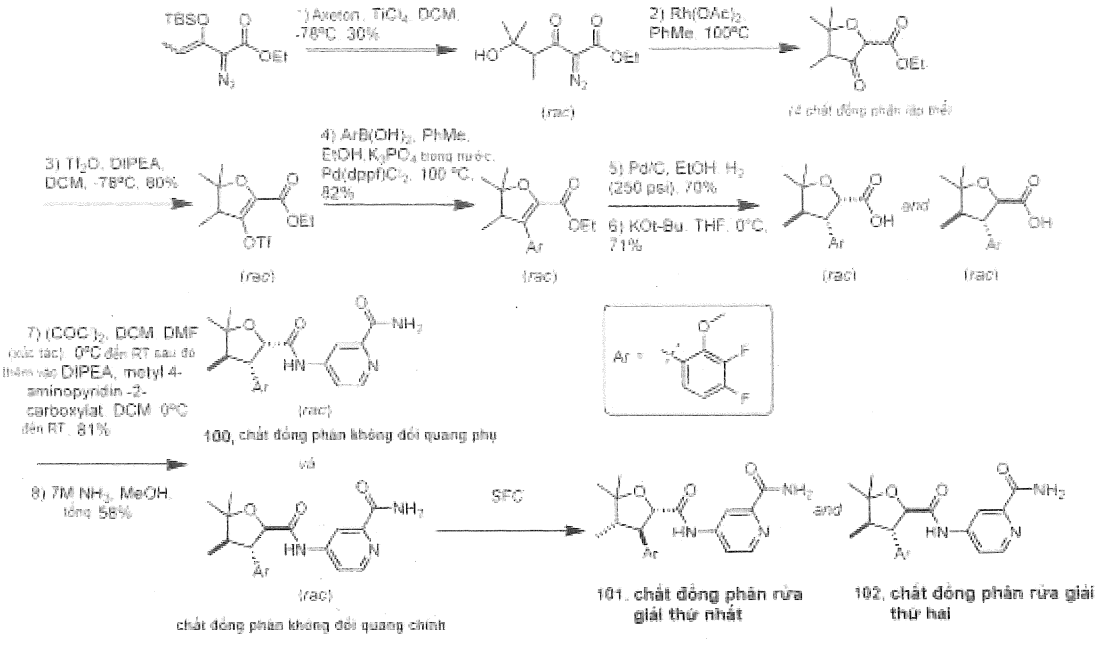
Chất đồng phân rửa giải thứ hai của Chất đồng phân không đối quang 1 (thời gian lưu = 5,00 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**97**, 16,5 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 5,77 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,57 (ddd, J = 12,1, 9,7, 2,2 Hz, 1H), 2,38 (dqd, J = 14,3, 7,1, 2,8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất của Chất đồng phân không đối quang 2 (thời gian lưu = 3,34 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**98**, 17,8 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 5,85 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,55 (dq, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 1,16 - 1,08 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai của Chất đồng phân không đối quang 2 (thời gian lưu = 4,00 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**99**, 18,1 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 5,80 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,66 (ddd, J = 12,1, 9,7, 2,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,54 - 2,40 (m, 1H), 1,02 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 455,14682, tìm được là 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Ví dụ 18

rac-(*2S,3S,4R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**100**), *rel*-(*2S,3R,4S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**101**) và *rel*-(*2R,3S,4R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**102**)



Bước 1:

Thêm từng giọt $TiCl_4$ (12,90 g, 7,5 mL, 68,01 mmol) vào dung dịch chứa axeton (5,3 mL, 71,54 mmol) trong DCM (100 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ này trong 10 phút trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa etyl (*E*)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-diazo-pent-3-enoat (15 g, 52,738 mmol) trong DCM (100 mL) vào. Khuấy phản ứng này ở -78 °C trong 1 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ trong nước bão hòa. Pha loãng hỗn hợp này với DCM, tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 30% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-2-diazo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat ở dạng chất lỏng màu vàng nhợt. (3,6 g, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,46 (br.s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H) 1,24 - 1,15 (m, 6H) ppm.

Bước 2:

Gia nhiệt dung dịch chứa rôđi (II) axetat (64 mg, 0,14 mmol) trong toluen (36 mL) ở 100 °C trong 10 phút, sau đó bỏ thiết bị gia nhiệt và thêm từng giọt dung dịch chứa etyl *rac*-2-diazo-5-hydroxy-4,5-dimetyl-3-oxo-hexanoat (6,58 g, 28,83 mmol) trong toluen (95 mL) vào. Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ sau đó lọc qua Celite và cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl *rac*-4,5,5-trimetyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 3:

Thêm DIPEA (3,1 mL, 17,80 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-4,5,5-trimetyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,83 g, 14,13 mmol) trong DCM (5 mL) đang khuấy ở -78 °C. Thêm từng giọt dung dịch chứa triflic anhydrit (4,20 g, 2,5 mL, 14,89 mmol) trong DCM (5 mL) vào trong 20 phút. Khi thêm xong pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và nước, tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-2,2,3-trimetyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (3,76 g, 80%) ở dạng chất lỏng màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 – 1,30 (m, 6H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (2,1 g, 11,17 mmol) và K_3PO_4 (13 mL dung dịch 2 M, 26,00 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-2,2,3-trimetyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-3H-furan-5-carboxylat (3,1 g, 8,03 mmol) trong toluen (19 mL) và EtOH (9,5 mL). Sục agon vào phản ứng trong 20 phút trước khi thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (197 mg, 0,24 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong *chân không* và pha loãng phần cặn trong EtOAc (150 mL). Tách các lớp và cô lớp hữu cơ trong *chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 50% trong hexan) tạo ra etyl *rac*-4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2,2,3-trimetyl-3H-furan-5-carboxylat (2,16 g, 82%) ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,89 – 6,72 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 2H), 3,88 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Bước 5:

Khử khí dung dịch chứa etyl *rac*-4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2,2,3-trimetyl-3H-furan-5-carboxylat (1 g, 3,06 mmol) trong EtOH (40 mL) trong 10 phút trước khi thêm Pd/C (500

mg, 4,70 mmol) vào. Khuấy phản ứng này dưới áp suất hydro 250 psi trong 16 giờ, ở nhiệt độ môi trường, sau đó lọc qua Celite và cô dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, etyl axetat 5% trong hexan) tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân của etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (700 mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,84 – 6,73 (m, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,45 – 3,26 (m, 1H), 2,46 (q, J = 13,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,88 – 0,76 (m, 6H) ppm.

Bước 6:

Thêm KO*t*-Bu (862 mg, 7,68 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân của etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (600 mg, 1,83 mmol) trong THF (10 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ này trong 9 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 2N vào. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong hexan) tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân của axit 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (390 mg, 71%).

Bước 7:

Thêm oxalyl clorua (105 µL, 1,20 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân của axit 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (120 mg, 0,40 mmol) và DMF (5 µL, 0,065 mmol) trong DCM (3 mL) đang khuấy ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút, sau đó cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (2 mL) và làm lạnh dung dịch này đến 0 °C trước khi thêm metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (100 mg, 0,66 mmol) và DIPEA (235 µL, 1,35 mmol) vào. Khuấy phản ứng này qua đêm, để ấm lên đến nhiệt độ môi trường, sau đó dập tắt phản ứng bằng nước (20 mL) và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 20 mL) và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, MeOH 0 đến 15% trong DCM) tạo ra metyl 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (140 mg, 81%) ở dạng dầu không màu, chứa hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang không thể tách được. ESI-MS *m/z* được tính cho 434,1653, tìm được là 435,5 $(M+1)^+$; 433,5 $(M-1)^-$.

Bước 8 và 9:

Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của metyl 4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (140 mg, 0,32 mmol) trong metanolic amoniac (9 mL dung dịch 7 M, 63,00 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm, sau đó cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, MeOH 0-10% trong DCM) tiếp đó là HPLC điều chế pha đảo (dung môi rửa giải bazơ) tạo ra hai các chất đồng phân không đối quang:

Chất đồng phân không đối quang phụ rửa giải thứ nhất: *rac*-(2*R*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**100**, 17 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,0, 6,1 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,5 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân không đối quang chính rửa giải thứ hai: *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (62 mg, 46%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Các chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân không đối quang chính *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (62 mg, 0,15 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được hai chất đồng phân đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

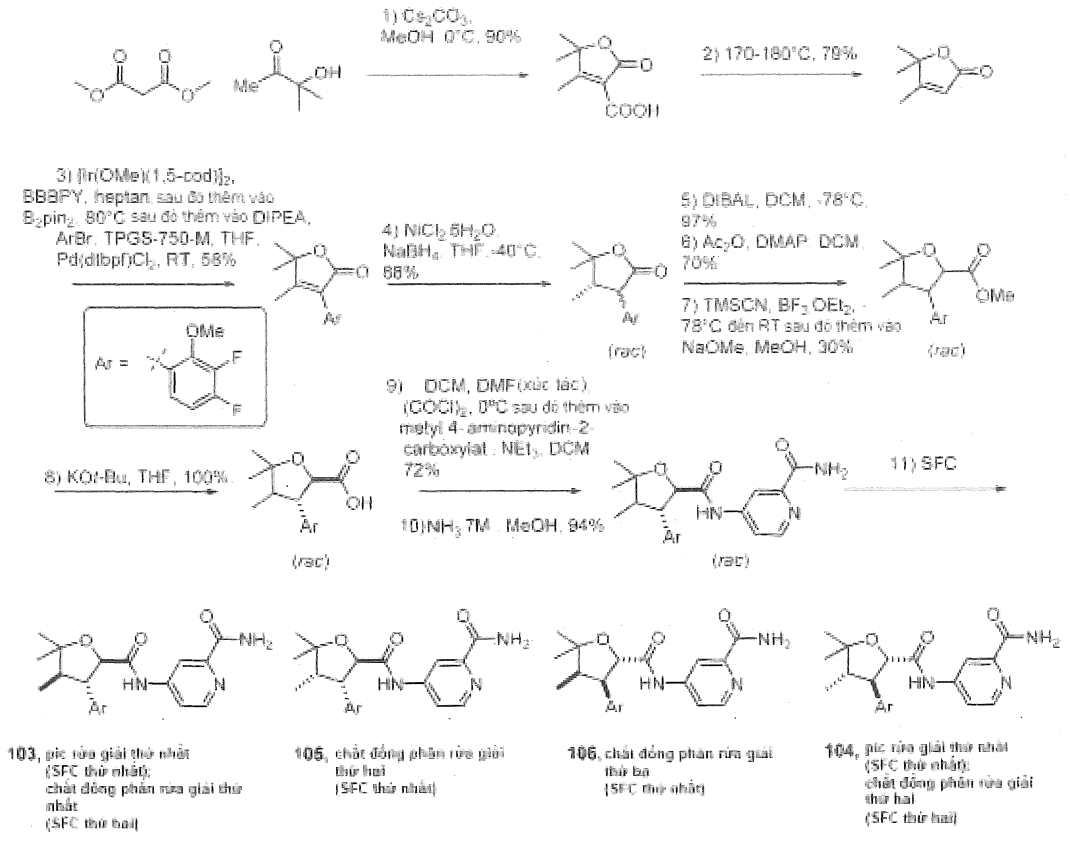
Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 2,09 phút): *rel*-(*2S,3R,4S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**101**, 19 mg, 31%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H),

1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,3 $(M+1)^+$; 418,3 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 2,87 phút): *rel*-(*2R,3S,4R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**102**, 16 mg, 26%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,3 $(M+1)^+$; 418,3 $(M-1)^-$.

Ví dụ 19

rel-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**103**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**104**), *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**105**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**106**)



Bước 1:

Làm lạnh dung dịch chứa 3-hydroxy-3-metyl-butan-2-on (39 g, 381,86 mmol) và dimetyl propandioat (25 g, 21,74 mL, 189,23 mmol) trong MeOH (550 mL) đến 0 °C và khuấy trong môi trường nitơ. Thêm Cs_2CO_3 (127 g, 389,79 mmol) và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Sau đó làm lạnh phản ứng này đến 0 °C và thêm HCl (630 mL dung dịch 1 M, 630,00 mmol) vào. Cô hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ MeOH, và sau đó thêm EtOAc (800 mL) vào và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 500 mL) và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Nghiền nhỏ phần cặn với n-pentan thu

được axit 4,5,5-trimetyl-2-oxo-furan-3-carboxylic (29 g, 90%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,42 (s, 6H) ppm.

Bước 2:

Gia nhiệt axit 4,5,5-trimetyl-2-oxo-furan-3-carboxylic (17 g, 99,904 mmol) ở 170 °C-180 °C trong 4 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 15% trong hexan) tạo ra 4,5,5-trimetylfuran-2-on (10 g, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,81 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,38 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 126,0681, tìm được là 127,6 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Khử khí hỗn hợp gồm (1,5-xyclooctadin)(metoxy)iridi(I) dime (1,2 g, 1,81 mmol) và 4,4-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (1,6 g, 5,96 mmol) trong n-heptan (50 mL) và khuấy trong 15 phút trong môi trường nitơ. Khử khí dung dịch chứa 4,5,5-trimetylfuran-2-on (15 g, 118,90 mmol) và bis(pinacolato)diboron (31,8 g, 125,23 mmol) trong n-heptan (190 mL) và khuấy trong môi trường nitơ trong 5 phút và sau đó thêm vào dung dịch đầu tiên. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được ở 80 °C trong 2 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường. Thêm DIPEA (46,75 g, 63 mL, 361,69 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-3,4-diflo-2-metoxy-benzen (39,8 g, 178,46 mmol) trong TPGS-750-M (40,0 g, 40 mL 2 % trọng lượng/thể tích, 69,59 mmol) và THF (240 mL) và khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong môi trường nitơ trong 10 phút. Thêm hỗn hợp này tiếp đó là $PdCl_2$(dtbpf) (3 g, 4,60 mmol) vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp này với nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 700 mL).Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO2, EtOAc 3 đến 5% trong hexan) tạo ra 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-furan-2-on (19 g, 58%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 – 7,23 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 3,81 (d, J = 1,72 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 268,0911, tìm được là 269,2 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm $NiCl_2.6H_2O$ (3,8 g, 15,99 mmol) và $NaBH_4$ (3 g, 79,30 mmol) vào dung dịch chứa 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-furan-2-on (4,2 g, 15,66 mmol) trong MeOH (170 mL) và THF (34 mL) đang khuấy ở -40 °C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút trước khi thêm $NiCl_2.6H_2O$ nữa (3,8 g, 15,99 mmol) và $NaBH_4$ (3 g, 79,30 mmol) vào. Khi

chuyển hóa hoàn toàn dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl trong nước bão hòa vào và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 50 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-on (3,72 g, 88%) ở dạng hỗn hợp có tỷ lệ 1:1,4 gồm các chất đồng phân không đối quang. ESI-MS *m/z* được tính cho 270,10675, tìm được là 271,4 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm DIBAL (17 mL dung dịch 1 M, 17,00 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-on (3,8 g, 14,06 mmol) trong DCM (55 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này cho đến khi quan sát thấy phản ứng hoàn toàn, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (20 mL) và muối Rochelle (dung dịch 30% trọng lượng/trọng lượng). Pha loãng hỗn hợp này với DCM (20 mL) và khuấy mạnh trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Tách các lớp và làm khô các lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-ol (3,70 g, 97%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 6:

Thêm DMAP (850 mg, 6,96 mmol) và axetic anhydrit (5,3 mL, 56,17 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-ol (3,7 g, 13,59 mmol) trong DCM (40 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường qua đêm sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa (50 mL) vào. Khuấy mạnh hỗn hợp này trong 30 phút sau đó tách các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (20 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2) tạo ra *rac*-[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-yl] axetat (3,0 g, 70%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Dữ liệu của chất đồng phân không đối quang mong muốn: ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 3,91 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,92 (qd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 - 0,86 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 314,13297, tìm được là 256,6 $(M-OAc)^+$.

Bước 7:

Thêm trimetylsilyl xyanua (3,3 mL, 24,75 mmol) và dietyloxonio(triflo)boranuit (3,7 mL, 29,98 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-yl] axetat (3 g, 9,544 mmol) trong DCM (90 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 30 phút sau đó để ấm lên đến nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa vào hỗn hợp này, tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM và lọc qua Celite, sau đó cô *trong chân không*. Thêm NaOMe (30 mL của 0,5 M trong metanol, 15,00 mmol) vào phần cặn và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch axit xitric bão hòa. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường cho đến khi quan sát thấy sự chuyển đổi hoàn toàn amidat, sau đó chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (MgSO4) và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (900 mg, 30%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 314,13297, tìm được là 315,6 $(M+1)^+$.

Bước 8:

Thêm KO*t*-Bu (630 mg, 5,61 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (440 mg, 1,40 mmol) trong THF (5,4 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và rửa lớp nước bằng DCM. Axit hóa pha nước bằng HCl 1M và chiết bằng DCM. Làm bay hơi lớp hữu cơ *trong chân không* thu được axit *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (420 mg, 100%) có tỷ lệ các chất đồng phân không đối quang là 1:1,4. ESI-MS *m/z* được tính cho 300,1173, tìm được là 299,6 $(M-1)^-$.

Bước 9:

Thêm DMF (3 µL, 0,039 mmol) và oxalyl clorua (65 µL, 0,75 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (105 mg, 0,35 mmol) trong DCM (1,2 mL) đang khuấy ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút sau đó cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (600 µL) và thêm dung dịch thu được vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (64 mg, 0,42 mmol) và NEt_3 (68 µL, 0,49 mmol) trong DCM (600 µL) đang

khuấy ở 0 °C. Làm ấm phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (1 giọt) và MeOH (2 mL), và cô dung dịch này trong *chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2) tạo ra metyl *rac*-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (110 mg, 72%). ESI-MS *m/z* được tính cho 434,1653, tìm được là 435,5 $(M+1)^+$; 433,6 $(M-1)^-$.

Bước 10:

Hòa tan metyl *rac*-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (110 mg, 0,2532 mmol) trong metanolic amoniac (6 mL dung dịch 4 M, 24,00 mmol) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường. Khi chuyển hóa hoàn toàn cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được *rac*-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (100 mg, 94%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. ESI-MS m/z được tính cho 419,16565, tìm được là 420,5 $(M+1)^+$; 418,7 $(M-1)^-$.

Bước 11:

rac-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (85 mg, 0,20 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux i-Cellulose-5, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc. thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 4,84 phút): hỗn hợp gồm cả hai *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**103**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**104**), mà cần phải tách tiếp.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 5,23 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**105**, 10,2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,35 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ ba (thời gian lưu = 5,67 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**106**, 14,4 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (broad s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 4,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,35 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,6 $(M+1)^+$; 418,6 $(M-1)^-$.

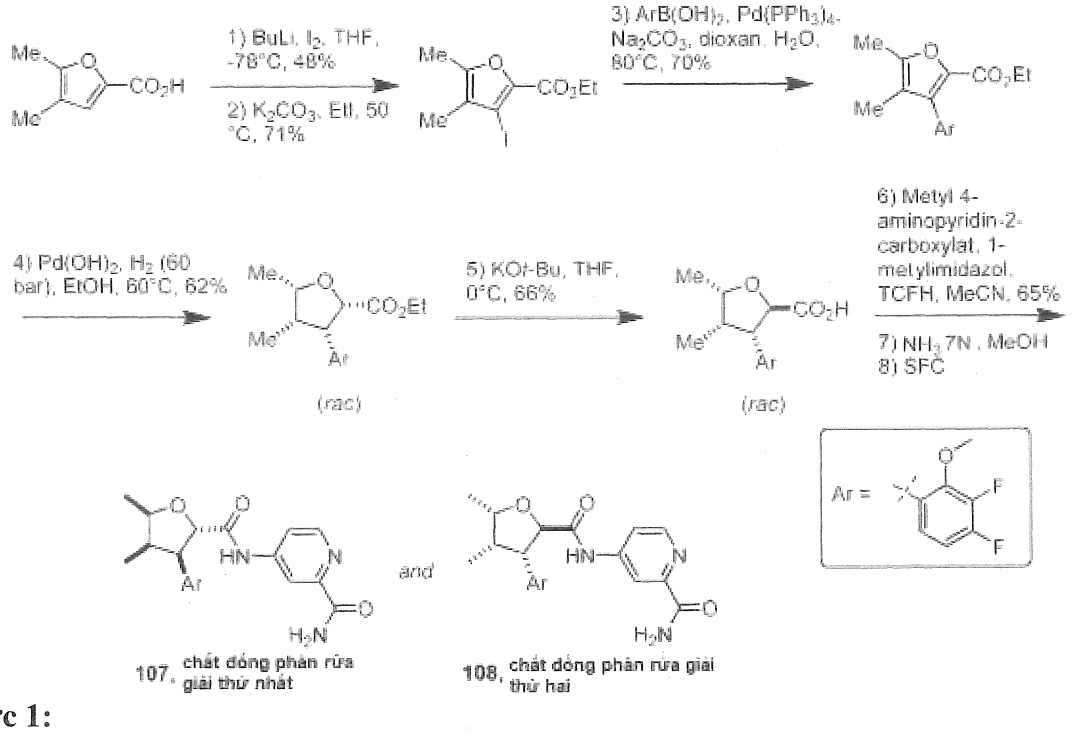
Pic rửa giải thứ nhất được tách tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 2,27 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**103**, 6 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 3,83 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 2,19 (dq, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 3,22 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**104**, 5,4 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dt, J = 5,7, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,63 (ddd, J = 11,2, 9,3, 1,7 Hz, 1H), 2,19 (dtd, J = 12,6, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,77 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 419,16565, tìm được là 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Ví dụ 20

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**107**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**108**)



Bước 1:

Thêm từng giọt *n*-BuLi (6,56 mL dung dịch 2,5 M, 16,40 mmol) vào dung dịch chứa axit 4,5-dimetylfuran-2-carboxylic (1 g, 7,14 mmol) trong THF (15 mL) đang khuấy ở -78 °C. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ này trong 30 phút trước khi thêm dung dịch chứa I_2 (2,35 g, 9,26 mmol) trong THF (10 mL) vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường sau đó cho phân bố giữa MTBE (30 mL) và nước (30 mL). Bỏ lớp hữu cơ, và axit hóa lớp nước đến độ pH 2 bằng cách thêm HCl 1 N và chiết bằng MTBE (2 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được axit 3-iodo-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylic (950 mg, 48%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 265,944, tìm được là 265,3 $(M-1)^-$.

Bước 2:

Thêm K_2CO_3 (1,40 g, 10,13 mmol) và iodoetan (811 µL, 10,14 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-iodo-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylic (900 mg, 3,38 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy phản ứng này ở 50 °C trong 2 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa MTBE (30 mL) và nước (30 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng MTBE (20 mL) và rửa các phân đoạn hữu cơ bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra etyl 3-iodo-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylat (800 mg, 71%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS *m/z* được tính cho 293,97528, tìm được là 295,3 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (492 mg, 2,62 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (343 mg, 0,30 mmol), Na_2CO_3 (3,57 mL dung dịch 2 M, 7,14 mmol) và nước (2 mL) vào dung dịch chứa etyl 3-iodo-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylat (700 mg, 2,38 mmol) trong dioxan (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C trong 2 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa EtOAc (30 mL) và nước (30 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (50 mL) và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong ete dầu hỏa) tạo ra etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylat (520 mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,97 - 6,82 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,37 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 310,10165, tìm được là 311,4 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Làm tuần hoàn dung dịch chứa etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-furan-2-carboxylat (350 mg, 1,128 mmol) trong etanol (2 mL) qua cartridge chất xúc tác $Pd(OH)_2$ kích thước 70 mm trên thiết bị H-cube ở 60 °C dưới áp suất hydro 60 bar trong 48 giờ trước khi cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (245 mg, 62%). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,72 (td, J = 9,3, 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 5H), 2,79 (ddt, J = 16,4, 8,9, 7,4 Hz, 1H), 1,27 - 1,04 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,55 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 314,13297, tìm được là 315,4 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm KO*t*-Bu (428 mg, 3,81 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (400 mg, 1,27 mmol) trong THF (5 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy phản ứng này trong 30 phút trước khi pha loãng trong MTBE (5 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1 M vào. Chiết lớp nước bằng MTBE (5 mL) và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (270 mg, 66%) ở dạng dầu. ESI-MS *m/z* được tính cho 286,10165, tìm được là 285,4 $(M-1)^-$.

Bước 6:

Thêm metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (63 mg, 0,41 mmol), 1-metylimidazol (100 µL, 1,26 mmol) và TCFH (117 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (100 mg, 0,3493 mmol) trong MeCN (2 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ sau đó pha loãng với EtOAc (10 mL) và nước (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (95 mg, 65%) ở dạng chất rắn màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 420,1497, tìm được là 421,5 $(M+1)^+$.

Bước 7 và 8:

Thêm metanolic amoniac (322 µL dung dịch 7 M, 2,25 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (95 mg, 0,23 mmol) trong MeOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ trước khi cô *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit.

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng Cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

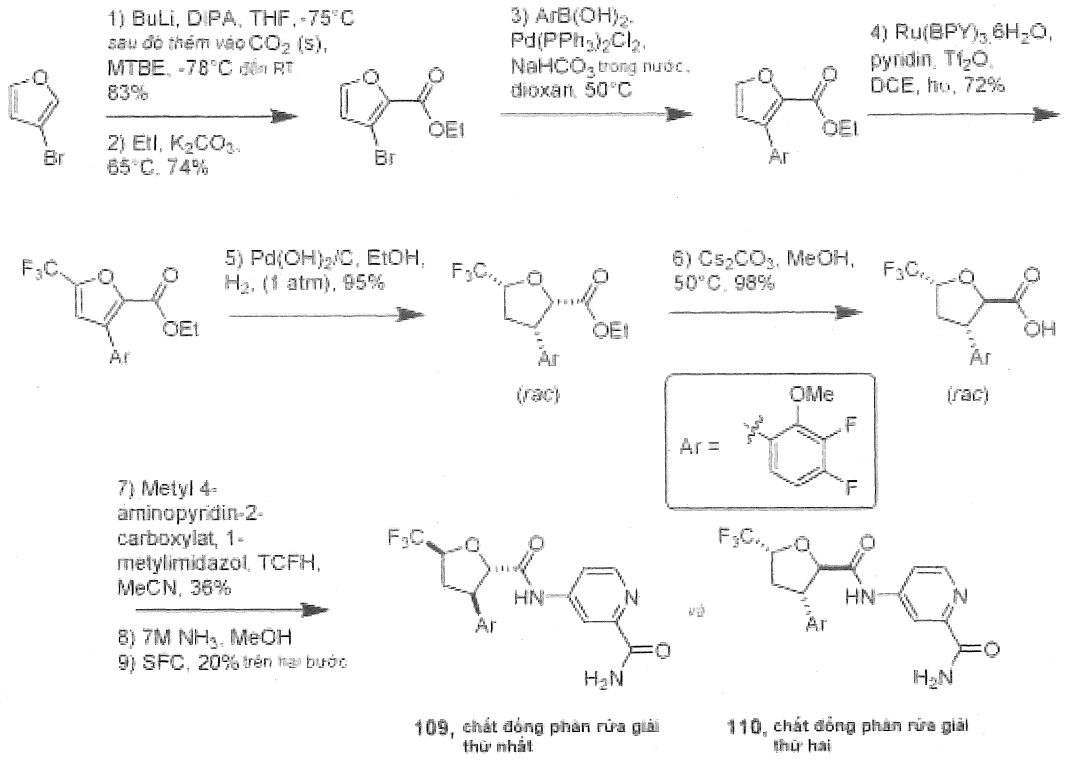
Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 1,84 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**107**, 28 mg, 29%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,48 (d,

J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12-7,09 (m,1H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 2,56 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 405,15002, tìm được là 406,3 $(M+1)^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 3,28 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**108**, 28 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12-7,09 (m,1H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 2,56 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 405,15002, tìm được là 406,3 $(M+1)^+$.

Ví dụ 21

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**109**) và *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**110**)



Bước 1:

Thêm butyllithi (6 mL dung dịch 2,5 M, 15,00 mmol vào dung dịch chứa diisopropylamin (2,3 mL, 16,41 mmol) trong THF (15 mL) đang khuấy ở -78 °C), giữ nhiệt độ dưới -65 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở -75 °C trong 30 phút trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa 3-bromofuran (2 g, 13,61 mmol) trong THF (10 mL), lần nữa giữ nhiệt độ dưới -65 °C. Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 30 phút trước khi thêm từ từ hỗn hợp được làm lạnh trước (đến -78 °C) gồm đá khô (600 mg, 13,63 mmol) và MTBE (25 mL). Thêm tiếp đá khô vào trong quá trình bổ sung này. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ trước khi thêm cẩn thận vào nước (50 mL). Tách các lớp và chiết pha nước bằng MTBE (x 2). Axit hóa pha nước đến độ pH 3 bằng HCl 1 M và chiết lần nữa bằng MTBE (x 3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*

thu được axit 3-bromofuran-2-carboxylic (2,17 g, 83%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ppm.

Bước 2:

Thêm kali carbonat (4,7 g, 34,01 mmol) và etyliođua (2,7 mL, 33,76 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-bromofuran-2-carboxylic (2,17 g, 11,36 mmol) trong DMF (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 65 °C trong 40 phút sau đó để nguội và khuấy trong cuối tuần. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng EtOAc và sau đó pha loãng dịch lọc với nước. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (x 5) sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và cho hấp phụ vào đất điatomit (Telos nm). Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2, EtOAc 0 đến 50% trong heptan) tạo ra etyl 3-bromofuran-2-carboxylat (1,8322 g, 74%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl 3-bromofuran-2-carboxylat (1,55 g, 7,08 mmol), axit (3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)boronic (1,45 g, 7,72 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (98 mg, 0,14 mmol) và $NaHCO_3$ (5 mL) trong dioxan (20 mL) ở 50 °C trong 1 giờ trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với EtOAc và nước. Tách các lớp và chiết pha nước bằng EtOAc (4 x). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và cho hấp phụ vào đất điatomit (Telos nm). Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)furan-2-carboxylat (1,5105 g, 76%) ở dạng dầu trong. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,8, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 9,6, 8,8, 7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 282,07037, tìm được là 283,4 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm tris(2,2'-bipyridyl)dicloruteni(II) hexahydrat (11 mg, 0,015 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)furan-2-carboxylat (200 mg, 0,71 mmol) trong DCE (25 mL). Khử khí hỗn hợp phản ứng với nitơ và thêm từng giọt pyridin (172 µL, 2,13 mmol) tiếp đó là triflometylsulfonyl triflometansulfonat (358 µL, 2,13 mmol) vào trong 10 phút. Chiếu xạ hỗn hợp này bằng đèn LED xanh da trời (bình phản ứng quang học Penn

PhD M2 và thiết bị chiếu sáng Blue LED Hepatochem) trong 2 giờ đồng thời khuấy ở nhiệt độ môi trường (100 vòng trên phút). Lặp lại quy trình này 13 lần, và gộp các hỗn hợp thô lại để làm sạch. Rửa hỗn hợp đã được gộp lại bằng nước và nước muối và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24g SiO_2, EtOAc 0 đến 20% trong heptan) tạo ra etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (2,39 g, 72%) ở dạng dầu trong dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,07 (ddd, J = 8,8, 5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 350,05774, tìm được là 351,4 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm dung dịch chứa etyl 3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)furan-2-carboxylat (2,29 g, 6,538 mmol) trong etanol (200 mL) vào $Pd(OH)_2/C$ (920 mg 20 % trọng lượng/trọng lượng, 1,310 mmol) và khử khí hỗn hợp này với nitơ. Khuấy hỗn hợp này dưới áp suất bình cầu khí hydro trong 18 giờ trước khi thêm tiếp $Pd(OH)_2$ (920 mg 20 % trọng lượng/trọng lượng, 1,310 mmol) vào, khử khí hỗn hợp này với nitơ và sau đó khuấy dưới áp suất bình cầu khí hydro trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp này qua celite, rửa bằng etanol, và cô dịch lọc *trong chân không* thu được etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (3,2 g, 95%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 - 6,75 (m, 2H), 4,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (dp, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,66 (td, J = 12,5, 10,7 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 11,9, 5,9 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 354,08905, tìm được là 355,0 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm xesi carbonat (4 g, 12,28 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (3,2 g, 6,233 mmol) trong MeOH (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở 50 °C trong 16 giờ trước khi cô *trong chân không*. Cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và HCl 1M, tách các lớp và chuyển lớp hữu cơ qua thiết bị tách pha và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,9947 g, 98%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,96 (ddd, J = 8,8, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,92 - 3,78 (m, 1H),

2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 326,05774, tìm được là 325,0 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Thêm metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (44 mg, 0,29 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (80 mg, 0,25 mmol) trong MeCN (3 mL). Thêm 1-metylimidazol (70 mg, 0,8526 mmol) và TCFH (82 mg, 0,29 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng phân bố giữa EtOAc (10 mL) và nước (10 mL), tách các lớp và chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (70 mg, 36%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 460,10577, tìm được là 461,6 $(M+1)^+$.

Bước 8 và 9:

Thêm metanolic amoniac (155 µL dung dịch 7 M, 1,1 mmol) vào dung dịch chứa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (50 mg, 0,11 mmol) trong MeOH (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm trước khi cô *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit.

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5um, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được hai chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ có cấu hình tuyệt đối chưa biết:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 0,75 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**109**, 5 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,83 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 445,1061, tìm được là 446,5 $(M+1)^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,15 phút): *rel*-(*2R,3S,5R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**110**, 5 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,93 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,91 - 3,70 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 12,2, 8,8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 445,1061, tìm được là 446,5 $(M+1)^+$.

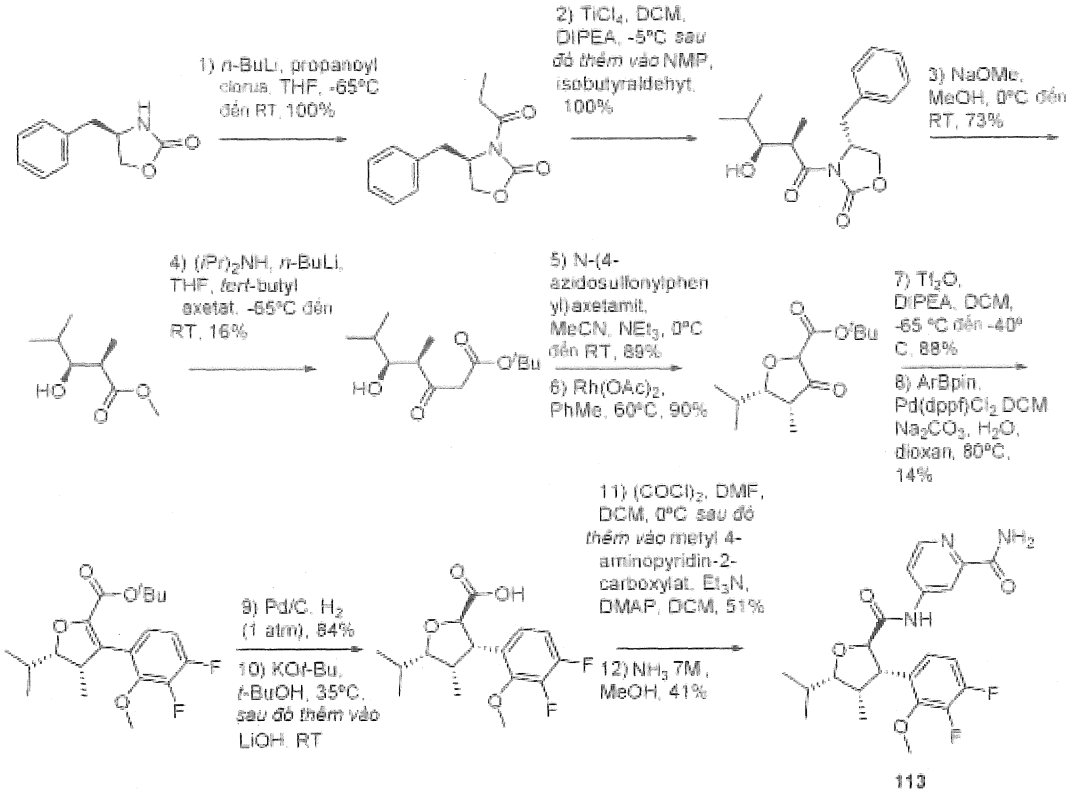
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 21, ngoại trừ axit (4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)boronic được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước ghép cặp Suzuki 3 và các điều kiện được sử dụng cho bước tạo amit 7 là tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 14 bước 4:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
111	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 0,82 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,5 $(M+1)^+$; 440,6 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,95 phút	
112	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofura	ESI-MS *m/z* được tính cho 441,13116, tìm được là 442,3 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J =

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	n-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột (R,R)-Whelk-O1, thời gian lưu = 1,38 phút)	; Thời gian lưu: 2,96 phút	2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,91 (m, 1H), 4,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,77 (dt, J = 12,5, 7,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 4H) ppm.

Ví dụ 22

4-[[*(2R,3S,4S,5S)*-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**113**)



Bước 1:

Thêm từng giọt *n*-BuLi (65,7 mL dung dịch 2,5 M, 164,2 mmol), giữ nhiệt độ ở -65 °C vào dung dịch chứa (4*R*)-4-benzyloxazolidin-2-on (29,7 g, 164,26 mmol) trong THF (297 mL) được làm lạnh đến -65 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở -65 °C trong 30 phút trước khi thêm từng giọt propanoyl clorua (17,059 g, 16,247 mL, 180,69 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -65 °C trong 1 giờ và sau đó để ấm lên đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (300 mL) vào hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 300 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (300 mL) và nước muối (200 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi *trong chân không* thu được (4*R*)-4-benzyl-3-propanoyl-oxazolidin-2-on (39 g, 100%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,46 – 7,14 (m, 5H), 4,69 (ddt, J = 9,5, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 3,32 (dd, J

= 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,98 (qd, J = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,4, 9,6 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho mass 233,105, found, 233,95 $[M+1]^+$.

Bước 2:

Thêm titan tetraclorua (59 mL dung dịch 1 M trong DCM, 59,00 mmol) vào dung dịch chứa (4*R*)-4-benzyl-3-propanoyl-oxazolidin-2-on (13,12 g, 56,25 mmol) trong DCM (130 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0 °C trong 15 phút trước khi thêm DIPEA (8,1620 g, 11 mL, 63,15 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 40 phút. Thêm NMP (5,5512 g, 5,4 mL, 55,999 mmol) vào và khuấy phản ứng trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi thêm isobutyraldehyt (4,2660 g, 5,4 mL, 59,16 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung hỗn hợp gồm nước (50 mL) và dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (50 mL) vào hỗn hợp này và chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 20% đến hexan) tạo ra (4*R*)-4-benzyl-3-[(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2,4-dimetyl-pentanoyl]oxazolidin-2-on (16 g, 86%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,44 – 7,16 (m, 5H), 4,72 (ddt, J = 9,4, 6,9, 3,3 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 3,99 (qd, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13,4, 9,4 Hz, 1H), 1,75 (dp, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 305,1627, tìm được là 306,05 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm natri metoxit (19,609 g, 83 mL dung dịch 25 % trọng lượng/trọng lượng trong metanol, 90,74 mmol) vào dung dịch chứa (4*R*)-4-benzyl-3-[(2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2,4-dimetyl-pentanoyl]oxazolidin-2-on (100 g, 301,27 mmol) trong MeOH (750 mL) đang khuấy ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (300 mL) và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 200 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, dietyl ete 10 đến 20% trong hexan) tạo ra metyl (2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2,4-dimetyl-pentanoat (40,24 g, 73%) ở dạng chất lỏng không màu, chứa hexan 12% theo trọng lượng. ^1H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,73 (s, 3H), 3,59 (dt, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (qd, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 1H),

1,69 (ddd, J = 13,3, 8,0, 6,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm *n*-BuLi (228 mL dung dịch 2,5 M trong các hexan, 570 mmol) vào dung dịch chứa diisopropylamin (67,146 g, 93 mL, 663,56 mmol) trong THF (1 L) được làm lạnh đến -65 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở -65 °C trước khi thêm từng giọt dung dịch chứa *tert*-butyl axetat (66,143 g, 77 mL, 569,42 mmol) trong THF (100 mL) tiếp đó là dung dịch chứa metyl (2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2,4-dimetyl-pentanoat (40 g, 189,75 mmol) trong THF (100 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở -50 °C và sau đó để ấm lên đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước đá-nước (800 mL) vào và chiết bằng DCM (3 x 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL), nước (2 x 500 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh pha đảo (SiO_2 C18, axetonitril/nước 0 đến 60%) tạo ra *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-5-hydroxy-4,6-dimetyl-3-oxo-heptanoat (7,95 g, 16%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,62 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 2,88 (qd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,71 (ddt, J = 13,3, 8,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Bước 5:

Thêm *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-5-hydroxy-4,6-dimetyl-3-oxo-heptanoat (7,9 g, 30,72 mmol) vào dung dịch chứa N-(4-azidosulfonylphenyl)axetamit (10,33 g, 43,00 mmol) trong axetonitril (160 mL). Làm nguội hỗn hợp này đến 0 °C và thêm trietylamin (9,29 g, 12,8 mL, 91,84 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm trước khi cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hydroxy-4,6-dimetyl-3-oxo-heptanoat (7,58 g, 89%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,78 (qd, J = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 3,54 (dt, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 270,158, tìm được là 271,1 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm dung dịch chứa *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hydroxy-4,6-dimetyl-3-oxo-heptanoat (8,63 g, 30,33 mmol) trong toluen (78 mL) vào thể huyền phù chứa rôđi (II) axetat (134

mg, 0,30 mmol) trong toluen (25 mL) đang khuấy ở 60 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, lọc qua giấy lọc và cô *trong chân không* thu được *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-5-isopropyl-4-metyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat (7,34 g, 90%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 7:

Thêm DIPEA (1,1 mL, 6,32 mmol) và triflometylsulfonyl triflometansulfonat (0,45 mL, 2,67 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4*R*,5*S*)-5-isopropyl-4-metyl-3-oxo-tetrahydrofuran-2-carboxylat (500 mg, 2,06 mmol) trong DCM (15 mL) đang khuấy được làm lạnh đến -65 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ ở -65 °C trước khi thêm triflometylsulfonyl triflometansulfonat nữa (0,45 mL, 2,66 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở -60 °C trong 1 giờ và sau đó thêm tiếp DIPEA (0,4 mL, 2,30 mmol) và triflometylsulfonyl triflometansulfonat (0,45 mL, 2,66 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở -60 °C và 1 giờ ở -40 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (15 mL) vào hỗn hợp này và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (30 mL) và rửa bằng HCl 1M (3 x 30 mL). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được *tert*-butyl (2*S*,3*R*)-2-isopropyl-3-metyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-2,3-dihydrofuran-5-carboxylat (676 mg, 88%) ở dạng dầu màu nâu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 8:

Khử khí hỗn hợp gồm *tert*-butyl (2*S*,3*R*)-2-isopropyl-3-metyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-2,3-dihydrofuran-5-carboxylat thô (676 mg, 1,81 mmol), 2-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (731 mg, 2,71 mmol) và natri carbonat (478 mg, 4,51 mmol) trong dioxan (13,5 mL) và nước (3,5 mL) trong bình phản ứng thủy tinh chịu áp bằng cách sục agon qua trong 15 phút. Tiếp theo thêm $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (206 mg, 0,2523 mmol) vào và đóng kín bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 80 °C qua đêm trước khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với EtOAc (20 mL), lọc qua celite và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra *tert*-butyl (2*S*,3*S*)-4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-isopropyl-3-metyl-2,3-dihydrofuran-5-carboxylat (107 mg, 14%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 6,98 – 6,74 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,18 – 2,99 (m, 1H), 2,14 (dp, J = 10,1,

6,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (dd, J = 7,8, 6,8 Hz, 6H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroform-d) δ -136,92 – -137,21 (m), -155,04 – -155,40 (m) ppm.

Bước 9:

Thêm etanol (3,5 mL) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (2*S*,3*S*)-4-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-2-isopropyl-3-metyl-2,3-dihydrofuran-5-carboxylat (118 mg, 0,32 mmol) và Pd/C (Degussa, ướt, 350 mg, 0,33 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 4 ngày trước khi lọc qua celite, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được *tert*-butyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (100 mg, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 4,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,49 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,70 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Bước 10:

Trộn *tert*-butyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carboxylat (100 mg, 0,27 mmol) và kali *tert*-butoxit (60 mg, 0,53 mmol) trong *tert*-butanol (2,6 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 1 giờ gia nhiệt phản ứng đến 35 °C. Sau 2 giờ ở nhiệt độ này làm nguội phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thêm LiOH (400 µL của 2 M, 0,80 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và dập tắt phản ứng bằng HCl 1 M trong nước. Tách lớp nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (100 mg) ở dạng chất rắn màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 11:

Thêm DMF (5 µL, 0,065 mmol) và oxalyl clorua (90 µL, 1,03 mmol) vào dung dịch chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carboxylic (100 mg, 0,3181 mmol) trong DCM (3 mL) đang khuấy ở 0 °C. Sau 30 phút cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không*. Pha loãng phần cặn trong DCM (2 mL) và thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (75 mg, 0,4929 mmol) và Et_3N (300 µL, 2,15 mmol) trong DCM (1,5 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm DMAP (5 mg, 0,041 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong 10 phút

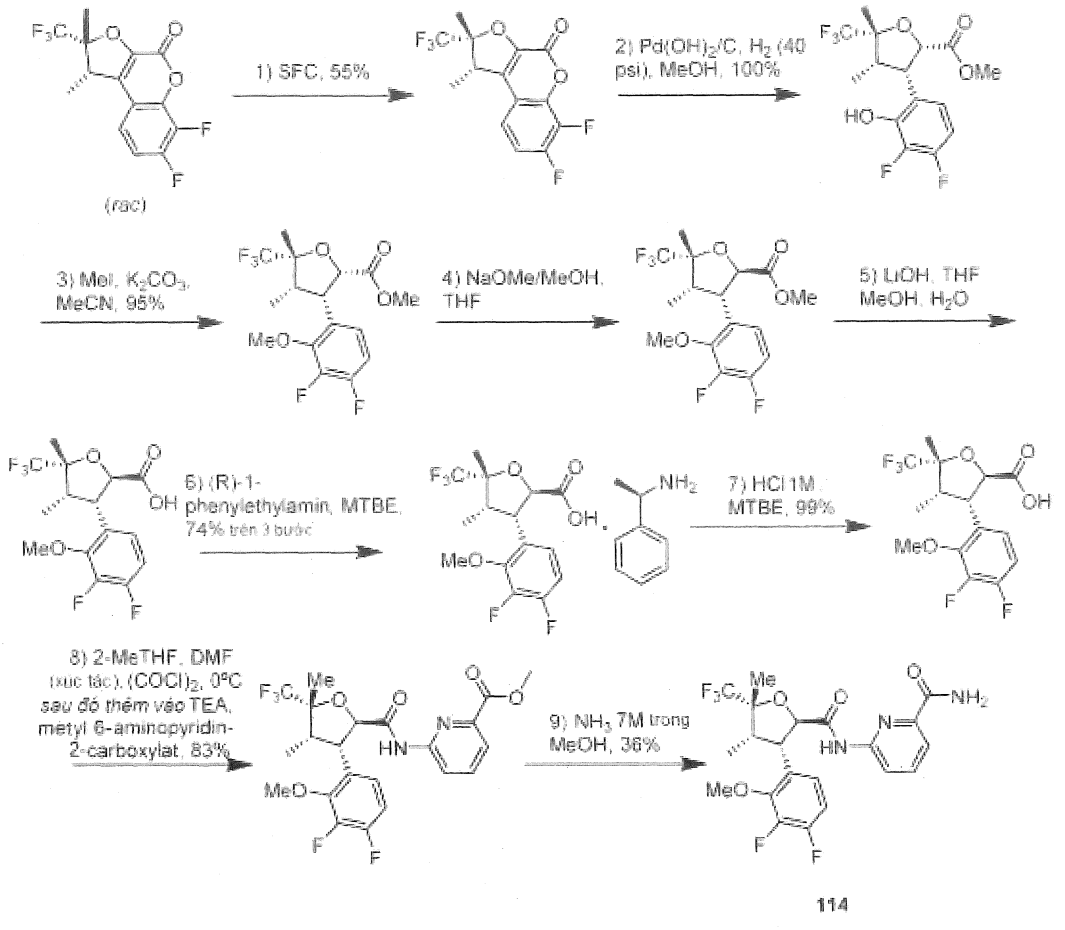
trước khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM và rửa bằng dung dịch HCl 1 M, làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* trực tiếp trên silica. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong xăng) tạo ra metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (73 mg, 51%). ESI-MS *m/z* được tính cho 448,18097, tìm được là 449,2 $(M+1)^+$; 447,3 $(M-1)^-$.

Bước 12:

Khuấy metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (73 mg, 0,1628 mmol) trong metanolic amoniac (5 mL dung dịch 7 M, 35,00 mmol) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không và* tinh chế bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H (cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel) trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments để loại bỏ chất đồng phân không đối quang phụ thu được 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**113**, 30,5 mg, 41%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 4,87 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 433,1813, tìm được là 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$.

Ví dụ 23

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**114**)



Bước 1:

rac-(1*S*,2*R*)-6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (1348 g, 4,366 mol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 15 cm x 3 cm của Regis Technologies trên thiết bị MultiGram III SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 1,85 phút): (1*R*,2*S*)-6,7-diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (chỉ thu lấy mẫu được phân tích). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7,57 (ddd, J = 9,0, 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 10,3, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J = 6,9, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 320,04718, tìm được là 321,3 $(M+1)^+$; 319,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 2,38 phút): (1*S*,2*R*)-6,7-Diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (366,99 g, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (ddd, J = 9,0, 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 10,3, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J = 6,9, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 320,04518, tìm được là 321,4 $(M+1)^+$; 319,4 $(M-1)^-$.

Bước 2:

Khuấy dung dịch chứa (1*S*,2*R*)-6,7-Diflo-1,2-dimetyl-2-(triflometyl)-1,2-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]chromen-4-on (0,89 kg, 2,78 mol) và paladi hydroxit 20% trên cacbon (50% ướt, 0,39 kg, 0,278 mol) trong MeOH (12 L) dưới áp suất hydro 40 psi qua đêm. Quan sát thấy nhiệt độ phản ứng tăng lên đến 37 °C sau khi phản ứng qua đêm và làm nguội hỗn hợp này đến 24 °C và tiếp tục hydro hóa trong tổng thời gian 48 giờ. Lọc hỗn hợp này qua celite, rửa bằng MeOH (20 L) và cô dịch lọc *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong toluen (4 L) và cô *trong chân không*, và lặp lại quy trình này. Làm khô phần cặn dưới chân không ở 40 °C qua đêm thu được metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,0 kg ở độ tinh khiết 91%, 100%) ở dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10,20 (br s, 1H), 6,94 (br t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 5,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 6,1, 8,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,94 (quin, J = 7,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (br d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm tuần tự kali carbonat (2,0 kg, 14,4 mol) và iodometan (800 mL, 12,8 mol) vào dung dịch chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,0 kg, 2,82 mol) trong axetonitril (10 L) trong môi trường nitơ đồng thời khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy qua đêm, thêm iodometan bổ sung (120 mL, 2 mmol) vào. Sau khi khuấy qua đêm, thêm iodometan bổ sung (60 mL, 0,85 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với MTBE (30 L), xử lý với celite (1 kg) và lọc qua đệm celite (1 kg) rửa bằng MTBE (10 L). Lọc dịch lọc lần thứ hai qua celite (1 kg) rửa bằng MTBE (4 L) và cô dịch lọc *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong toluen (4 L) và cô *trong chân không*, và lặp lại quy trình này. Làm khô phần cặn dưới chân không ở 40 °C qua đêm thu được metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (0,99 kg ở độ tinh khiết 90%, 95%) ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7,14-7,00 (m, 2H), 5,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 6,2, 8,4 Hz,

1H), 3,88 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,97 (quin, J = 7,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,72 (br d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Bước 4 và 5:

Thêm natri metoxit (25% trong metanol, 65 mL, 0,28 mol) vào dung dịch chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl) tetrahydrofuran-2-carboxylat (0,98 kg, 2,66 mol) trong THF (10 L) đang khuấy ở nhiệt độ môi trường trong môi trường nitơ. Sau 5 giờ, thêm tuần tự MeOH (1 L), nước (1 L) và lithi hydroxit monohydrat (0,168 kg, 4,0 mol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào HCl 1M (4,4 L, 4,4 mol) sau đó chiết bằng MTBE (20 L). Chiết tiếp lớp nước bằng MTBE (2 x 5 L) và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 L), làm khô (Na_2SO_4) sau đó xử lý với cacbon được hoạt hóa (50 g, 5% trọng lượng/trọng lượng) đồng thời khuấy trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua celite, rửa bằng MTBE (2 x 4 L) và cô dịch lọc *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong toluen (4 L) và cô *trong chân không*, sau đó hòa tan trong MTBE (4 L) và cô *trong chân không* lần nữa thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,06 kg ở độ tinh khiết 77,7%) ở dạng dầu màu hổ phách, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 6:

Hòa tan axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic thô (2,09 kg ở độ tinh khiết 77%, 4,54 mol) trong MTBE (25 L) trong bình phản ứng Chemglass dung tích 100 L sau đó khuấy ở 84 vòng trên phút ở nhiệt độ môi trường. Thêm hỗn hợp gồm (*R*)-1-phenyletylamin (0,704 kg, 5,81 mol) và MTBE (2 L), tiếp đó là MTBE bổ sung vào bình phản ứng thu được tổng thể tích là 30 L trong bình phản ứng. Sau 2 giờ thêm MTBE bổ sung (2 L) vào phản ứng và sau tổng thời gian 3,5 giờ lọc hỗn hợp này, rửa bằng MTBE (2 L). Rửa bình phản ứng bằng MTBE (4 L), mà được sử dụng để rửa các chất rắn, sau đó nén và làm khô trên phễu Büchner trong 2 giờ. Làm rời bánh lọc sản phẩm rắn này sau đó làm khô dưới dòng nitơ và dưới chân không qua đêm trên phễu Büchner. Làm khô các chất rắn đã được tách trong tủ sấy nhiệt đối lưu ở 40 °C trong 24 giờ thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-Diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (*R*)-1-phenylethan-1-amin salt (1,86 kg ở độ tinh khiết 95,7%, 74% qua 3 bước) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR, 400 MHz, DMSO-d_6) 8,34 (br s, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-

7,27 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,60 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,71-0,59 (m, 3H) ppm.

Bước 7:

Thêm HCl (200 mL dung dịch 2 M, 400,0 mmol) vào thể huyền phù chứa muối (1*R*)-1-phenylethanamin của axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (10,6 g, 22,29 mmol) trong MTBE (250 mL). Tách các lớp và rửa lớp hữu cơ bằng nước (200 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (8,4 g, 99%) ở dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,96 (ddd, J = 7,9, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,74 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,64 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 0,79 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm.

Bước 8:

Thêm DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) tiếp đó là thêm cẩn thận oxalyl clorua (37,830 mg, 26 µL, 0,2980 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (63 mg, 0,1672 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (0,6 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và hòa tan phần cặn trong 2-metyltetrahydrofuran (0,6 mL). Thêm metyl 6-aminopyridin-2-carboxylat (25 mg, 0,1643 mmol) và trietylamin (34,122 mg, 47 µL, 0,3372 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (5 mL) và cho phân bố với etyl axetat (10 mL). Tách các lớp và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (5 mL), làm khô (natri sulfat), lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, 12 g cartridge nhanh SiliaSep 25 µm Silicycle, etyl axetat 0 đến 100% trong heptan) tạo ra metyl 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (72 mg, 83%) ở dạng dầu giống thủy tinh màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,04 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,88 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,99 (d, J

= 3,4 Hz, 3H), 3,97 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,82-0,69 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,1371, tìm được là 489,14 $(M+1)^+$.

Bước 9:

Khuấy dung dịch chứa metyl 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (72 mg, 0,1388 mmol) trong amoniac (7 M trong metanol) (1 mL dung dịch 7 M, 7,0000 mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó cô *trong chân không* thu được dầu không màu. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, 12 g cartridge nhanh SiliaSepC18 Monome 25 µm Silicycle, axetonitril 30 đến 90% chứa amoni hydroxit 0,1% trong nước chứa amoni hydroxit 0,1%). Làm đông khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**114**, 24,5 mg, 36%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,81-0,78 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 473,1374, tìm được là 474,15 $(M+1)^+$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 23, ngoại trừ các đối tác ghép cặp khác được sử dụng trong bước ghép cặp amit 8:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
117	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1326, tìm được là 475,48 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,4 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,64 (s, 1H), 9,17 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,07 (d, J = 11,0 Hz,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			1H), 4,13 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,81-0,78 (m, 3H) ppm.
118	5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,46 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,24 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 6,32 (br. s, 1H), 5,88 (br. s, 1H), 5,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 11,1, 8,1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,80-0,74 (m, 3H) ppm.
119	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-	ESI-MS *m/z* được tính cho 487,153, tìm được là 488,13	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H),

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit	$(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,54 phút	8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 0,78 (td, J = 4,9, 2,4 Hz, 3H) ppm.
120	2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 473,1374, tìm được là 474,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,37 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,05 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,69 (s,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
121	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1326, tìm được là 475,17 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,3 phút	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,22 (br s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 16,9, 8,7 Hz, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 23, ngoại trừ etyl 4-amino-5-flopyridin-2 carboxylat được sử dụng làm đối tác ghép cặp trong bước tạo amit 8 thay thế cho metyl 6-aminopyridin-2-carboxylat và trong bước 9, tinh chế tiếp sản phẩm này bằng MDAP (XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 µm) sử dụng axetonitril và nước chứa amoni hydroxit 0,1% (30-80% trong 10 phút) trước khi làm đông khô:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
122	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 491,128, tìm được là 492,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,57 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 23, ngoại trừ loại bỏ bước 9 và sử dụng 5-amino-2-flobenzamit làm đối tác ghép cặp trong bước 8:

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
123	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 490,1327, tìm được là 491,43 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,5 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (qd, J = 4,5, 3,0 Hz, 1H), 7,89 (q, J = 3,2 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H),

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			6,88 (td, J = 9,2, 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,79-0,76 (m, 3H) ppm.

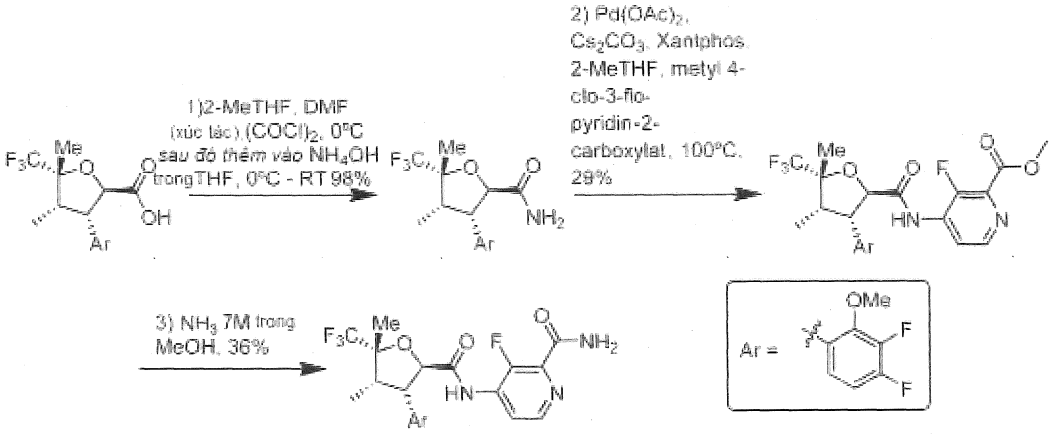
Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 23, ngoại trừ metyl 5-đơterio-4-aminopyridin-2-carboxylat được sử dụng thay cho metyl 6-aminopyridin-2-carboxylat trong Bước 8. Tinh chế được thực hiện bằng sắc ký pha chuẩn (Biotage Isolera, 12 g, cartridge nhanh SiliaSep 25 µm Silicycle) sử dụng heptan-etyl axetat (0 đến 100%).

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
124	5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1437, tìm được là 475,15 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,51 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,73 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 24

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit (**126**)



126

Bước 1:

Thêm DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) tiếp đó là thêm cẩn thận oxalyl clorua (58,200 mg, 40 µL, 0,4585 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (99 mg, 0,2571 mmol) (xem Ví dụ 23, bước 7) trong 2-metyltetrahydrofuran (1 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và hòa tan phần cặn trong 2-metyltetrahydrofuran (0,4

mL). Thêm amoni hydroxit (28% trọng lượng/trọng lượng) (360,00 mg, 0,4 mL của 28 % trọng lượng/thể tích, 10,272 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước (10 mL) và cho phân bố với etyl axetat (15 mL). Tách các lớp và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô (natri sulfat), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (105 mg, 98%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,93 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,67 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 3H) ppm.

Bước 2:

Tạo huyền phù (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (100 mg, 0,2354 mmol), metyl 4-clo-3-flo-pyridin-2-carboxylat (144 mg, 0,2583 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,0490 mmol), xesi carbonat (153 mg, 0,4696 mmol) và Xantphos (55 mg, 0,0951 mmol) trong 2-MeTHF (2 mL) và gia nhiệt đến 100 °C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (5 mL) và rửa bằng nước (5 mL), tiếp đó là nước muối (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ (natri sulfat), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, cartridge nhanh 12 g SiliaSep 25 µm Silicycle, được nạp từ DCM, etyl axetat 0 đến 100% trong heptan) thu được metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxylat (42 mg, 29%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ESI-MS *m/z* được tính cho 506,1276, tìm được là 507,5 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxylat (37 mg, 0,0599 mmol) và amoniac (7 M trong metanol) (1 mL dung dịch 7 M, 7,0000 mmol) trong metanol (0,5 mL) trong 1 giờ và sau đó cô *trong chân không*. Tinh chế bằng MDAP (XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 µm) sử dụng axetonitril và nước chứa amoni hydroxit 0,1% (30-80% trong 10 phút) thu được 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit (**126**, 5,9 mg, 20%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,09 (br s, 1H), 8,46 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,3, 7,7

Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,78 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 491,128, tìm được là 492,13 $(M+1)^+$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Ví dụ 24, ngoại trừ các đối tác ghép cặp khác được sử dụng trong bước ghép cặp amit 2 và, đối với các hợp chất **128** và **127**, việc tinh chế trong bước 3 được thực hiện bằng sắc ký pha đảo (Biotage Isolera, 12 g, cartridge nhanh SiliaSepC18 Monome Silicycle 25 µm) bằng cách sử dụng gradien axetonitril chứa amoni hydroxit 0,1% và nước chứa amoni hydroxit 0,1% trước khi làm đông khô:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 487,153, tìm được là 488,12 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,58 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,50 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,80-0,78 (m, 3H) ppm.
127	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-	ESI-MS *m/z* được tính cho 491,128, tìm	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77

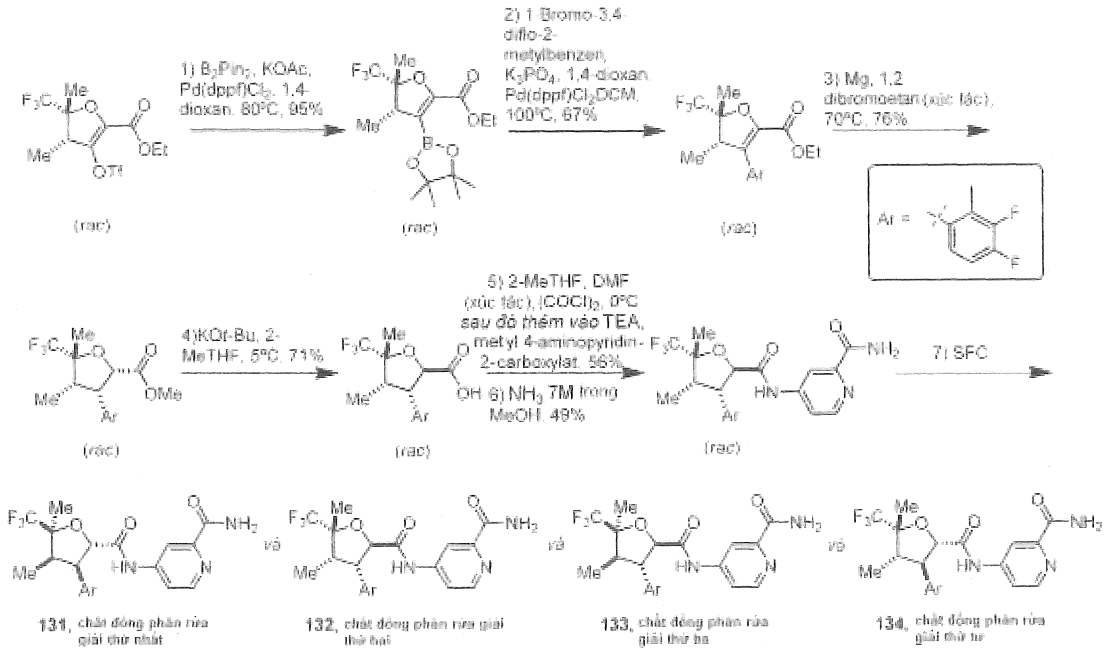
Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit	được là 492,41 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,66 phút	(br s, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 487,153, tìm được là 488,17 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,42 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,88 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 16,7, 8,9 Hz, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,80

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			(dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 3H) ppm.
129	3-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1437, tìm được là 475,21 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,48 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
130	6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 474,1437, tìm được là 475,19 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,5 phút	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,67 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			(dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 25

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**131**), *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**132**), *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**133**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**134**)



Bước 1:

Thêm etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (42 g, 108,7 mmol) và 1,4-dioxan (500 mL) vào bình cầu ba cổ dung tích 1 lit được móc nhiệt kế và thiết bị ngưng tụ không khí. Khuấy hỗn hợp này và khử khí và xối với nitơ. Thêm KOAc (32 g, 326,1 mmol) tiếp đó là bis(pinacolato)diboron (32 g, 126,0 mmol) vào. Làm chân không hỗn hợp phản ứng và làm đầy lại bằng nitơ (x3). Thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) vào hỗn hợp phản ứng, đầu tiên gia nhiệt đến 60 °C sau đó khi ổn định, tăng nhiệt độ lên đến 80 °C (để tránh tỏa nhiệt). Tiến hành khuấy phản ứng ở 80 °C trong môi trường nitơ trong 20 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với etyl axetat (300 mL) và nước (100 mL). Lọc hỗn hợp này qua đệm celite, rửa vài lần với etyl axetat cho đến khi không thấy sản phẩm đi ra nữa (5 x 100 ml). Sau đó tách dịch lọc, và chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần (100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại và lọc bằng cách sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không* thu được 47 g dầu màu nâu. Hấp phụ sản phẩm thô (47 g) trên đất điatomit (Telos nm) và chuyển qua đệm Florisil (magie silicat), rửa bằng heptan 100% cho đến khi không thấy sản phẩm đi ra nữa (4 phân đoạn tổng cộng). Gộp các dịch lọc và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (47 g, 95%) ở dạng dầu nhớt đặc màu vàng. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28

(d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 364,1669, tìm được là 365,3 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm dung dịch nước chứa K_3PO_4 (8 mL dung dịch 2 M, 16,00 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (3 g, 7,414 mmol), 1-bromo-3,4-diflo-2-metyl-benzen (1,4 g, 6,763 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (350 mg, 0,4286 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL). Khử khí cho hỗn hợp này và đặt trong trong môi trường khí nitơ. Khuấy phản ứng này ở 100 °C trong 2 giờ. Cho hỗn hợp này phân bố giữa nước và etyl axetat. Chiết lớp nước 3 lần với etyl axetat. Gộp các chất hữu cơ lại, làm khô và lọc sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không* thu được dầu màu nâu. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (RF combiflash companion, cột silic dioxit vàng được nhồi sẵn 24 g, EtOAc 0 đến 100% trong heptan tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2,21 g, 67%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,10 (dt, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,09 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 364,10977, tìm được là 365,2 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Nạp bột magie vào ống chịu áp (200 mg, 8,229 mmol) và thổi nitơ vào. Thêm dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2,02 g, 5,545 mmol) trong MeOH (30 mL) vào bình phản ứng. Khử khí cho hỗn hợp này và đặt trong trong môi trường khí nitơ. Thêm vài giọt 1,2-dibromoetan (5 µL, 0,05802 mmol) vào. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng này và gia nhiệt ở 70 °C trong 6 giờ.

Thêm tiếp 3 phần liên tiếp bột magie (200 mg, 8,229 mmol) tiếp đó là một giọt 1,2-dibromoetan (5 µL, 0,05802 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 70 °C trong 88 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 0 °C trước khi mở bình chịu áp. Thêm từng giọt hỗn hợp được làm lạnh này vào cốc becher được làm lạnh chứa HCl 1 M. Khuấy phản ứng này ở 0 °C trong 30 phút cho đến khi tất cả các chất rắn Mg hòa tan. Cô hỗn hợp này *trong chân không* để loại bỏ MeOH. Chiết dung dịch nước còn lại bằng etyl axetat (x3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại và lọc bằng cách sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước

Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không thu được* metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,487 g, 76%) là chất đồng phân đối ảnh chính ở dạng dầu không màu. ESI-MS *m/z* được tính cho 352,10977, tìm được là 353,0 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm kali *tert*-butoxit (1,4 g, 12,48 mmol) (nhiệt độ bên trong tăng đến ~5 °C) vào dung dịch được làm lạnh chứa metyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,487 g, 4,221 mmol) trong 2-Me-THF (20 mL) và khuấy phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu vàng khi thêm kali *t*-butoxit vào. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat và NaOH 1 N. Tách lớp nước. Rửa tiếp các hữu cơ bằng NaOH 1M (x2). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại và lọc bằng cách sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không* thu được axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (1,01 g, 71%) là chất đồng phân đối ảnh chính ở dạng dầu không màu. ESI-MS *m/z* được tính cho 338,09415, tìm được là 337,0 $(M-1)^-$.

Bước 5:

Thêm oxalyl clorua (154,2 mg, 106,0 µL, 1,215 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (200 mg, 0,591 mmol) và DMF (2 µL, 0,026 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4,8 mL) đang khuấy ở 0 °C trong môi trường nitơ. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và hòa tan phần cặn trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4,8 mL). Thêm dung dịch này vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (110,7 mg, 0,728 mmol) và TEA (278,6 mg, 383,7 µL, 2,753 mmol) trong 2-metyl-tetrahydrofuran (4,8 mL). Khuấy hỗn hợp thu được và làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng và tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại và lọc bằng cách sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không* thu được dầu. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (RF combiflash companion, cột silic dioxit được nhồi trước 4 g, EtOAc 0-50%:EtOH (3:1) chứa NH_4OH 2% trong heptan) tạo ra metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-

(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (235 mg, 59%) là chất đồng phân đối ảnh chính. ESI-MS *m/z* được tính cho 472,14215, tìm được là 473,3 $(M+1)^+$; 471,3 $(M-1)^-$.

Bước 6:

Hòa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (235 mg, 0,4975 mmol) vào dung dịch chứa amoniac (1 mL dung dịch 7 M, 7,000 mmol) trong metanol (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (221,4 mg, 49%) là chất đồng phân không đối quang chính ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS *m/z* được tính cho 457,1425, tìm được là 458,4 $(M+1)^+$; 456,4 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Tinh chế *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (221,4 mg, 49%) bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak IG, cỡ hạt 5um, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments tiếp đó là HPLC-MS pha đảo bằng cách sử dụng cột X-bridge C18 OBD (150 × 19 mm, cỡ hạt 5 mm) của Waters (sử dụng gradien rửa giải trong 16,0 phút; pha động A = H_2O (amoni hydroxit 0,1%), pha động B = CH_3CN. Tốc độ dòng = 19 mL/phút; thể tích phun = <2000µL, nhiệt độ cột = 25 °C) thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 3,93 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**131**, 4,1 mg, 14%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,85 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 0,71 - 0,66 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 457,1425, tìm được là 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,33 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**132**, 3,6 mg, 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,85 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,73 - 0,62 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 457,1425, tìm được là 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ ba (thời gian lưu = 5,05 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**133**, 2,4 mg, 8%). ESI-MS *m/z* được tính cho 457,1425, tìm được là 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ tư (thời gian lưu = 6,87 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**134**, 2,2 mg, 8%). ESI-MS *m/z* được tính cho 457,1425, tìm được là 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

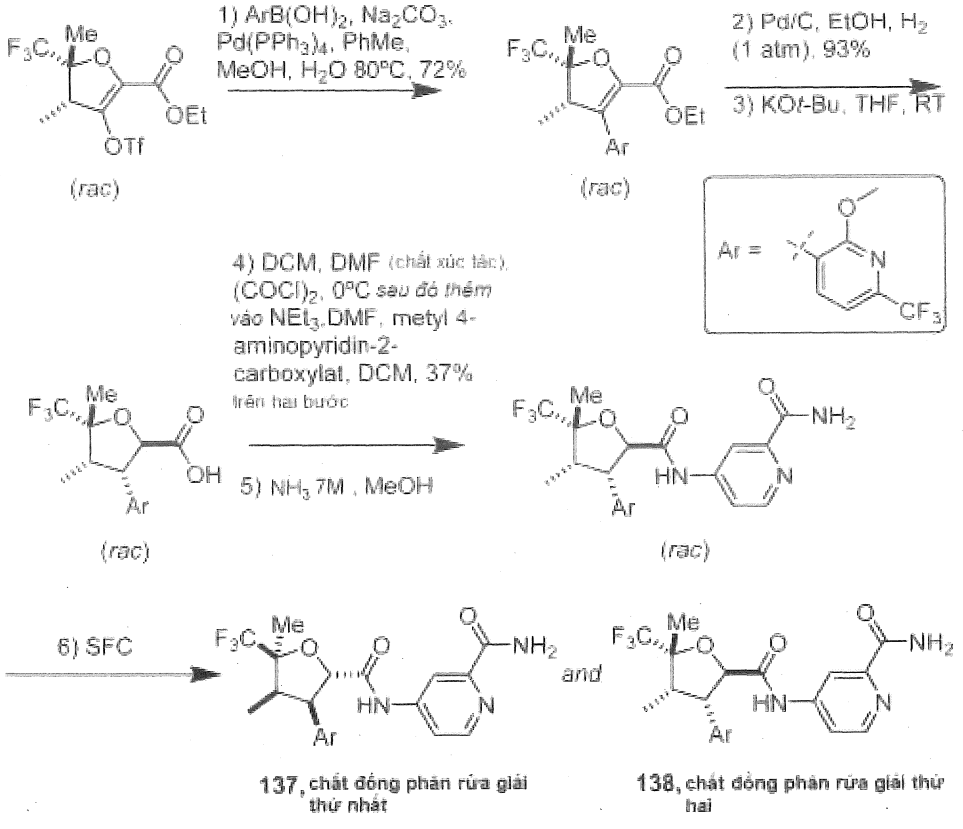
Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 25, ngoại trừ các điều kiện được sử dụng cho bước ghép cặp Suzuki 2 tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 11 bước 3 bắt đầu với 1-bromo-4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-benzen. Bước khử 3 được thực hiện với $Pd(OH)_2$ sử dụng môi trường áp suất khí hydro trong các điều kiện tương tự vơi các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 11 bước 4. Trong bước 7, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralart Amylose-SA, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 20 mm của YMC Co., Ltd trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
135	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl) tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,3 $(M+1)^+$; 504,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,28 phút	

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(chất đồng phân rửa giải thứ nhất bằng SFC trên cột Chiralart Amylose-SA, thời gian lưu = 3,36 phút)		
136	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl) tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit (chất đồng phân rửa giải thứ hai bằng SFC trên cột Chiralart Amylose-SA, thời gian lưu = 4,40 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 505,14362, tìm được là 506,3 $(M+1)^+$; 504,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 3,28 phút	

Ví dụ 26

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**137**) và *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**138**)



Bước 1:

Khử khí hỗn hợp gồm etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (3,48 g, 9,00 mmol), axit [2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic (1,977 g, 8,95 mmol), Na_2CO_3 (1,9 g, 17,93 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (520 mg, 0,45 mmol) trong PhMe (50 mL), MeOH (5 mL) và nước (5 mL) trước khi gia nhiệt ở 80 °C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO_2, EtOAc 0 đến 30% trong xăng) tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2,67 g, 72%) ở dạng dầu không màu. ESI-MS *m/z* được tính cho 413,10617, tìm được là 414,6 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm EtOH (50 mL) vào *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (2,16 g, 5,226 mmol) và Pd/C (ướt, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol). Khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 16 giờ trước khi lọc qua celite, rửa bằng metanol. Cô dịch lọc *trong chân không*. Thêm Pd/C (ướt, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol) vào phần cặn và tạo huyền phù hỗn hợp này trong EtOH (50 mL). Khử khí cho hỗn hợp này và khuấy trong bình cầu chứa hydro trong 16 giờ trước khi lọc qua celite, rửa bằng metanol. Cô dịch lọc *trong chân không* thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bao gồm etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,01 g, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ESI-MS *m/z* được tính cho 415,12183, tìm được là 416,7 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm kali *tert*-butoxit (1,63 g, 14,53 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat có được từ Bước 2 (2,01 g, 4,84 mmol) trong THF (32 mL). Khuấy phản ứng này trong 3 ngày, sau đó pha loãng với EtOAc và dập tắt phản ứng bằng HCl 1 M. Chiết lớp nước bằng EtOAc, và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bao gồm axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (2,09 g), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 4:

Thêm DMF (10 µL, 0,13 mmol) và oxalyl clorua (340 µL, 3,90 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic có được từ Bước 3 (500 mg, 1,29 mmol) trong DCM (11 mL) đang khuấy ở 0 °C. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* và hòa tan phần cặn trong DCM (8 mL) và thêm từng giọt vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (300 mg, 1,97 mmol) và Et_3N (1000 µL, 7,18 mmol) trong DCM (4 mL) đang khuấy ở 0 °C. Thêm DMAP (15 mg, 0,1228 mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong 10 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy qua đêm pha loãng hỗn hợp phản ứng trong DCM và rửa bằng dung dịch HCl 1 M. Làm khô lớp hữu cơ

($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*, trực tiếp trên silica gel. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (40 g SiO2, EtOAc 0 đến 100% trong xăng) tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bao gồm metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (252 mg, 37%). ESI-MS *m/z* được tính cho 521,13855, tìm được là 522,6 $(M+1)^+$; 520,7 $(M-1)^-$.

Bước 5:

Hòa tan metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat có được từ Bước 4 (252 mg, 0,4833 mmol) trong metanolic amoniac (15 mL dung dịch 7 M, 105,0 mmol) và khuấy trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bao gồm *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (250 mg).

Bước 6:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit có được từ Bước 5 (250 mg, 0,4937 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột (R,R)-Whelk-O1, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 21,2 mm của Regis Technologies thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 1,04 phút và 1,10 phút): hỗn hợp gồm hai đồng phân lập thể của 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit, không được tinh chế tiếp.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 1,28 phút và 1,34 phút): hỗn hợp gồm hai đồng phân lập thể của 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit. Các bước tách tiếp được liệt kê dưới đây.

Chất đồng phân rửa giải thứ ba (thời gian lưu = 1,52 phút): chất đồng phân lập thể của 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit, không được xác định đặc điểm tiếp.

Chất đồng phân rửa giải thứ tư (thời gian lưu = 1,93 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**138**, 26,4 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,93 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,76 - 0,66 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 506,1389, tìm được là 507,6 $(M+1)^+$; 505,7 $(M-1)^-$.

Pic rửa giải thứ hai được tách tiếp bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 3,01 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**137**, 18,4 mg, 7%). ESI-MS *m/z* được tính cho 506,1389, tìm được là 507,5 $(M+1)^+$; 505,5 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,09 phút): chất đồng phân lập thể của 4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit, không được xác định đặc điểm tiếp.

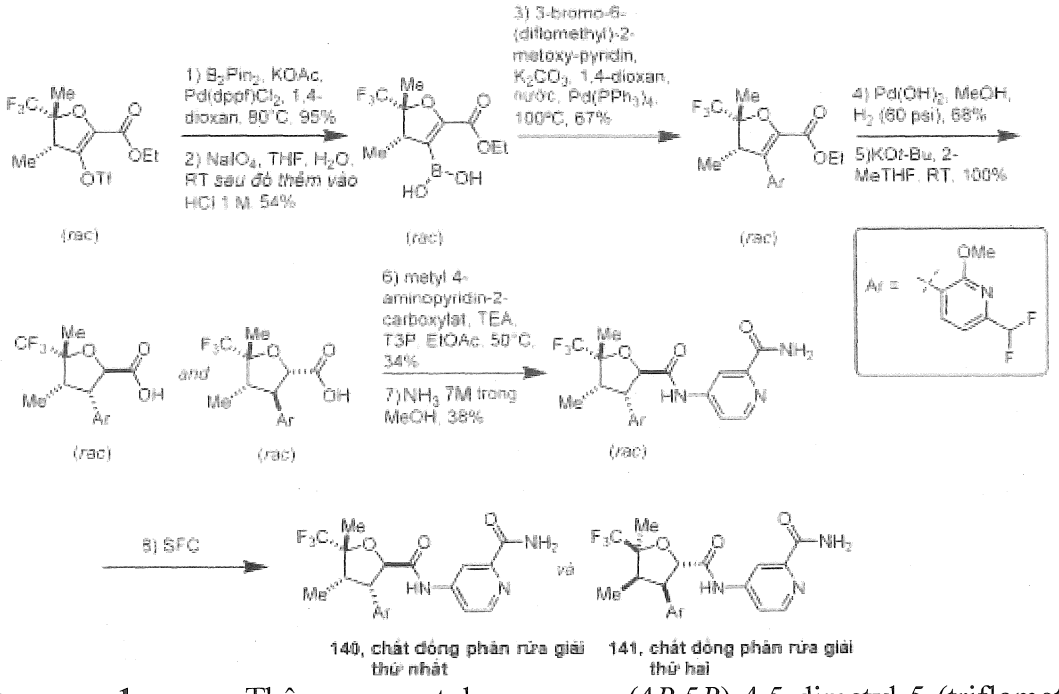
Hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây, ngoại trừ các điều kiện được sử dụng cho bước ghép cặp Suzuki 1 tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 13 bước 4 bắt đầu với 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin. Bước khử 2 được thực hiện sử dụng áp suất hydro là 5 atm. Bước tách bằng SFC tách đồng phân quang học 6 không được thực hiện và tách sản phẩm ở dạng cặp đôi các chất đồng phân đối ảnh:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
139	*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-	ESI-MS *m/z* được tính cho 506,1389, tìm được là 507,1	^{1}H NMR (301 MHz, Cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H),

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	$(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,327 phút	8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,24 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,8, 8,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,80 (d, J = 5,5 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 27

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**140**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**141**)



Bước 1: Thêm etyl *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (42 g, 108,7 mmol) và 1,4-dioxan (500 mL) vào bình cầu ba cổ dung tích 1 lit được móc nhiệt kế và thiết bị ngưng tụ không khí. Khuấy hỗn hợp này và khử khí và xối với nitơ. Thêm KOAc (32 g, 326,1 mmol) tiếp đó là bis(pinacolato)diboron (32 g, 126,0 mmol) vào. Làm chân không hỗn hợp phản ứng và làm đầy lại bằng nitơ (x3). Thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) vào hỗn hợp phản ứng mà đầu tiên được gia nhiệt đến 60 °C sau đó khi ổn định, tăng nhiệt độ đến 80 °C (để tránh tỏa nhiệt). Tiến hành khuấy phản ứng ở 80 °C trong môi trường nitơ trong 20 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng với etyl axetat (300 mL) và nước (100 mL). Lọc hỗn hợp này qua đệm celite, rửa vài lần với etyl axetat cho đến khi không thấy sản phẩm đi ra nữa (5 x 100 ml). Sau đó tách dịch lọc, và chiết lớp nước bằng etyl axetat hai lần (100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại và lọc sử dụng giấy lọc tách pha kỵ nước Whatman 1PS. Cô các dịch lọc *trong chân không* thu được

47 g dầu màu nâu. Cho sản phẩm thô (47 g) hấp phụ trên đất điatomit (Telos nm) và chuyển qua đệm Florisil (magie silicate), rửa bằng heptan 100% cho đến khi không thấy sản phẩm đi ra nữa (tổng cộng 4 phân đoạn). Gộp các dịch lọc và cô *trong chân không* thu được etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (47 g, 95%) ở dạng dầu nhớt đặc màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 364,1669, tìm được là 365,3 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Hòa tan etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (47 g) trong hỗn hợp nước (50 mL) và THF (100 mL) có tỷ lệ 1:2. Thêm natri periodat (50 g, 233,8 mmol) vào và khuấy phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Làm nguội hỗn hợp phản ứng bằng bể nước đá. Thêm HCl 1M (60 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 phút (chất rắn màu trắng kết tủa). Pha loãng hỗn hợp này với nước (50 mL) và etyl axetat (100 mL). Lọc chất rắn màu trắng này và rửa bằng etyl axetat. Rửa dịch lọc bằng natri thiosulphat (lắc mạnh ở mỗi lần rửa để loại bỏ các vết iot) (3 x 50 ml) tiếp đó là dung dịch nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trong natri sulfat khan, lọc và cô dưới chân không (giữ bể nước ở nhiệt độ trong phòng). Thu được chất rắn dạng kem (23 g) và nghiền nhỏ với heptan lạnh thu được axit *rac*-((4*S*,5*R*)-2-(etoxycarbonyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-3-yl)boronic (16,66 g, 54%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,84 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (dq, J = 7,2, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 282,08865, tìm được là 281,2 $(M-1)^-$.

Bước 3:

Thêm dung dịch nước chứa K_2CO_3 (3,5 mL dung dịch 2 M, 7,000 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-((4*S*,5*R*)-2-(etoxycarbonyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-3-yl)boronic (902 mg, 3,79 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (82 mg, 0,071 mmol) trong dioxan (20 mL). Ban đầu khuấy phản ứng ở 100 °C trong 2 giờ, sau đó ở 115 °C trong 3 giờ. Thêm tiếp 30 mg $Pd(PPh_3)_4$ vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa ở nhiệt độ hồi lưu. Cho phân bố hỗn hợp này giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp nước hai lần nữa với etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*.

Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 25% trong heptan) tạo ra etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (1,05 g, 75%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (dq, J = 7,3, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 395,1156, tìm được là 396,3 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Thêm dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)-4,5-dihydrofuran-2-carboxylat (250 mg, 0,632 mmol) trong MeOH (50 mL) vào $Pd(OH)_2$ (475 mg 20 %trọng lượng/trọng lượng, 0,67 mmol) trong môi trường nitơ trong bình cầu Parr. Bình cầu này được nối thông với thiết bị lắc Parr và đặt trong môi trường khí hydro (60 psi, 4 bar). Lắc phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc cẩn thận hỗn hợp phản ứng qua đệm celite. Cô các dịch lọc thu lấy trong *chân không* thu được hỗn hợp có tỷ lệ ~1:1 của các chất đồng phân không đối quang của etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (170 mg, 68%). ESI-MS *m/z* được tính cho 397,13126, tìm được là 398,2 $(M+1)^+$.

Bước 5:

Thêm KO*t*-Bu (95 mg, 0,8466 mmol) vào dung dịch chứa etyl *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (160 mg, 0,4027 mmol) trong 2-MeTHF (6 mL) và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M vào. Thêm etyl axetat vào. Rửa lớp hữu cơ đã được tách bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (150 mg, 100%) ở dạng dầu không màu, một trong các chất đồng phân không đối quang là thành phần chính. ESI-MS *m/z* được tính cho 369,09995, tìm được là 368,1 $(M-1)^-$.

Bước 6:

Thêm TEA (170 µL, 1,220 mmol) và T3P (325 µL của 50 % trọng lượng/trọng lượng, 0,5460 mmol) vào dung dịch chứa axit *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (150 mg, 0,4062 mmol)

và metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (79 mg, 0,5192 mmol) trong etyl axetat (3 mL). Khuấy phản ứng này ở 50 °C trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và etyl axetat. Chiết tiếp lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 75% trong heptan) tạo ra chất đồng phân không đối quang chính metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (70 mg, 34%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,92 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,77 (dt, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 503,14795, tìm được là 504,4 $(M+1)^+$; 502,3 $(M-1)^-$.

Bước 7:

Hòa tan *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (70 mg, 0,1390 mmol) trong metanolic amoniac (3 mL dung dịch 7 M, 21,00 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (26 mg, 38%). ESI-MS *m/z* được tính cho 488,1483, tìm được là 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Bước 8:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (26 mg, 0,053 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Lux i-Cellulose-5, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Phenomenex, Inc. trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 4,12 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**140**, 8,2 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H),

4,26 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,79 (dd, J = 7,7, 2,6 Hz, 3H) ppm; Không quan sát thấy các proton NH và NH_2 của amit. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,1483, tìm được là 489,4 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 4,71 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**141**, 10,1 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,96 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 0,80 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm; Không quan sát thấy các proton NH và NH_2 của amit. ESI-MS *m/z* được tính cho 488,1483, tìm được là 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 27, ngoại trừ 2-bromo-3-metoxypyridin được sử dụng thay cho 3-bromo-6-(diflometyl)-2-metoxy-pyridin trong bước 3 và các điều kiện được sử dụng cho bước khử 4 tương tự với các điều kiện được sử dụng trong Ví dụ 1 bước 2. Trong bước 8, việc tinh chế được thực hiện bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC cho **142 và 143 và** bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H cho **144 và 145**, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 20 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
142	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit	ESI-MS *m/z* được tính cho 438,1515, tìm được là 440,3 $(M+1)^+$; 437,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,84 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J =

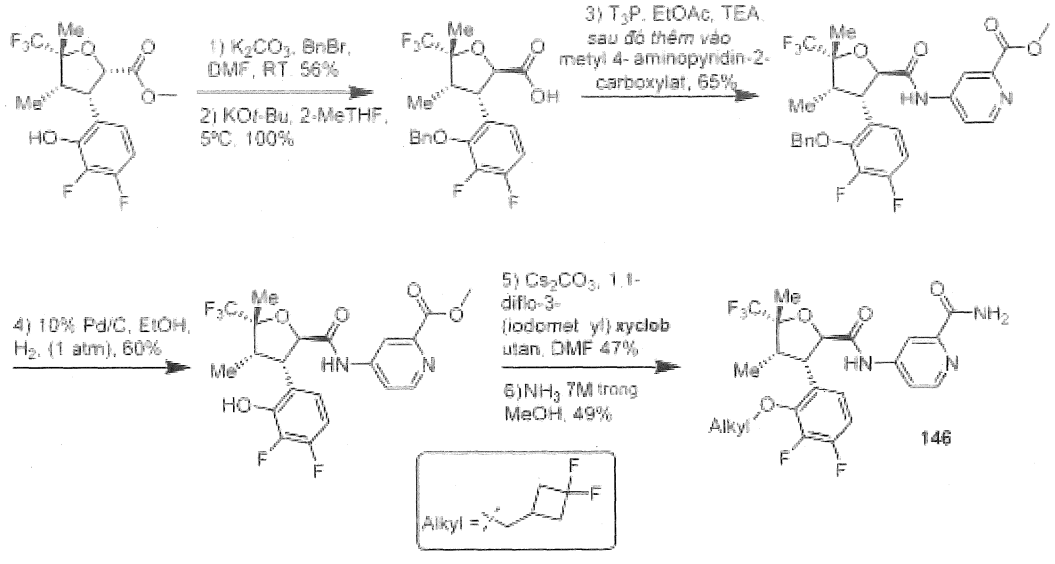
Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên cột Chiralpak IC, thời gian lưu = 1,84 phút)		8,3, 4,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 0,73 (dq, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.
143	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ hai bởi SFC trên cột Chiralpak IC, thời gian lưu = 2,20 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 438,1515, tìm được là 440,1 $(M+1)^+$; 437,2 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,84 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,73 (dq, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm.
144	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-	ESI-MS *m/z* được tính cho 452,16714, tìm được là 453,2	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (d, J =

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
	(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ nhất bởi SFC trên cột Chiralcel OD-H, thời gian lưu = 4,26 phút)	$(M+1)^+$; 451,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,64 phút	5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,98 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,86 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 0,94 - 0,74 (m, 3H) ppm.
145	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (pic rửa giải thứ hai bởi SFC trên cột Chiralcel OD-H, thời gian lưu = 5,04 phút)	ESI-MS *m/z* được tính cho 452,16714, tìm được là 453,3 $(M+1)^+$; 451,3 $(M-1)^-$; Thời gian lưu: 2,64 phút	^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,79 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,75

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			(dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 28

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**146**)



Bước 1:

Thêm benzyl bromua (9,7784 g, 6,8 mL, 57,172 mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (13,5 g, 38,107 mmol) và kali carbonat (6,85 g, 49,564 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm một phần nữa của benzyl bromua (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 6 giờ. Thêm một phần nữa của kali carbonat (2,6 g, 18,812 mmol) và benzyl bromua (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và chiết bằng dietyl ete (3 x 100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại

bằng nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 50% trong heptan) tạo ra hỗn hợp có tỷ lệ 2:3 của metyl và benzyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (12,2 g) ở dạng dầu màu vàng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2:

Thêm kali *tert*-butoxit (438 mg, 3,9033 mmol) ở 0 °C vào hỗn hợp được khuấy gồm 2:3 metyl và benzyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,5 g, 1,3007 mmol) trong 2-metyl tetrahydrofuran (5 mL) trong môi trường khí agon. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0 °C trong 15 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với dietyl ete (20 mL) và axit hóa bằng axit clohydric trong nước (dung dịch 2 M). Chiết pha nước bằng dietyl ete (20 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo (Biotage Isolera, 120 g, cartridge nhanh SiliaSep C18 Monome 25 µm Silicycle) sử dụng axetonitril chứa amoni hydroxit 0,1% và nước chứa amoni hydroxit 0,1% (0:100 đến 100:0) tạo ra axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (760 mg) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,37-7,33 (m, 5H), 6,99-6,87 (m, 2H), 5,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,66 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 3H) ppm; không quan sát thấy nhóm OH của rượu. ESI-MS m/z được tính cho 430,1204, tìm được là 429,04 $(M-1)^-$.

Bước 3:

Thêm metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (1,22 g, 8,018 mmol), TEA (2,24 mL, 16,07 mmol) và T3P (6,4 mL, 21,52 mmol) vào dung dịch chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (3,3 g, 5,378 mmol) trong etyl axetat (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng phân bố giữa etyl axetat (30ml) và nước (60ml). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước (1 x 50 ml) và nước muối (1 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (24 g SiO_2 nhồi trước, với EtOAc 0-100%/ete dầu hỏa) tạo ra sản phẩm metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-

phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (2,3 g, 65%) ở dạng dầu. ESI-MS *m/z* được tính cho 564,16833, tìm được là 565,1 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benzyloxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (1,5 g, 2,438 mmol) và paladi trên cacbon 10% (75 mg, 0,705 mmol) trong etanol (20 mL) trong môi trường khí hydro (1 atm, bình cầu) trong 3,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và cô *trong chân không* thu được chất rắn, nghiền chất rắn này với heptan, lọc và làm khô *trong chân không*. Hòa tan chất rắn này trong diclometan/metanol (9:1, 50 mL) và dung dịch chứa natri hydrocarbonat trong nước bão hòa (50 mL). Chiết pha nước bằng diclometan/metanol (9:1, 2 x 50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Nghiền nhỏ chất rắn này bằng heptan thu được metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (1,07 g, 60%) ở dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (q, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,67 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 474,1214, tìm được là 475,15 $(M+1)^+$.

Bước 5:

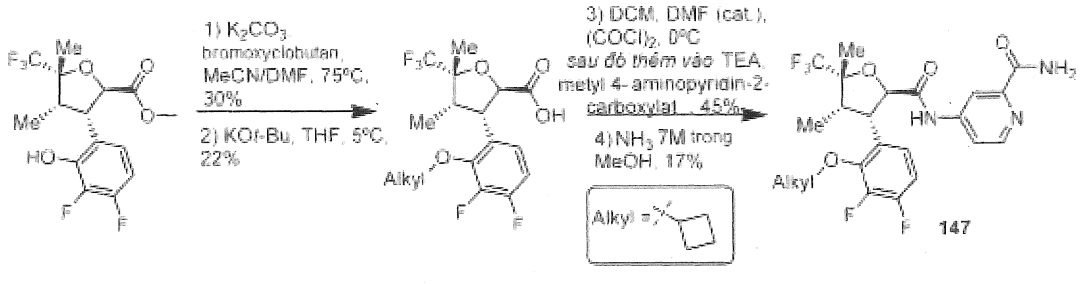
Thêm 1,1-diflo-3-(iodometyl)xyclobutan (244 mg, 1,052 mmol) và xesi carbonat (103 mg, 0,3161 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (100 mg, 0,2108 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ. Cho hỗn hợp phản ứng phân bố giữa TBME (10ml) và nước (10ml). Chiết tiếp lớp nước bằng TBME (10mL). Rửa các phân đoạn hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (1 x 10mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được sản phẩm thô metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (80 mg, 47%). ESI-MS *m/z* được tính cho 578,16516, tìm được là 579,2 $(M+1)^+$.

Bước 6:

Thêm metanolic amoniac (500 µL dung dịch 7 M, 3,500 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (80 mg, 0,1383 mmol) trong metanol (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Cô hỗn hợp này *trong chân không* và tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế pha đảo (dung môi rửa giải bazơ) thu được 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**146**, 39 mg, 49%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 3H), 2,65 - 2,45 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 0,76 - 0,64 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 563,1655, tìm được là 564,2 $(M+1)^+$.

Ví dụ 29

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**147**)



Bước 1 và 2:

Thêm K_2CO_3 (250 mg, 1,809 mmol) và bromoxyclobutan (200 mg, 1,481 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (200 mg, 0,5645 mmol) trong hỗn hợp gồm MeCN (2 mL) và DMF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 75°C trong lọ nhỏ đóng kín trong 90 phút. Khi hoàn thành pha loãng hỗn hợp này với DCM và cho phân bố với nước. Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-

(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (70 mg, 30%). Hòa ngay lập tức sản phẩm này trong THF (1 mL) và thêm kali *tert*-butoxit (60 mg, 0,5347 mmol) vào ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp này với DCM (10 mL) và cho phân bố với dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL). Tách các lớp, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (50 mg, 22%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS m/z được tính cho 394,12036, tìm được là 393,5 $(M-1)^-$.

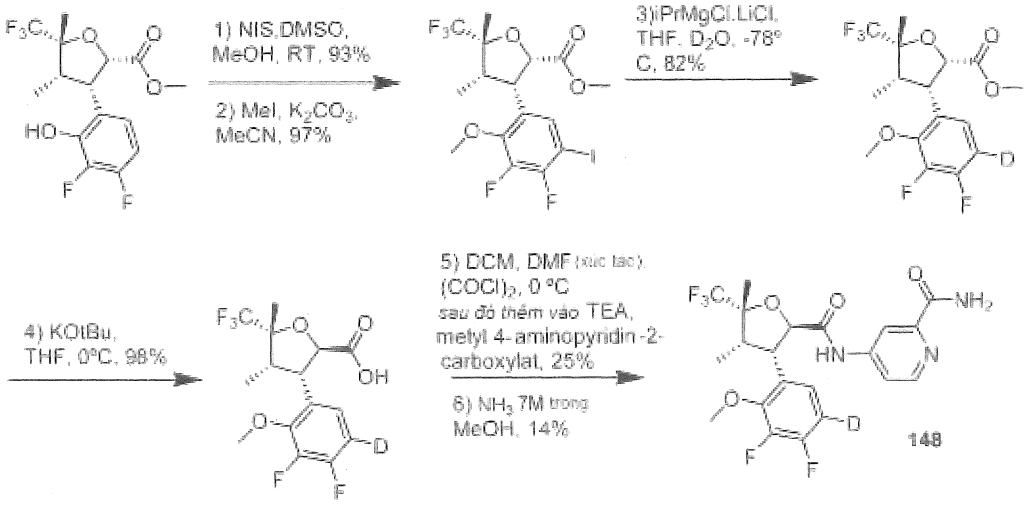
Bước 3 và 4:

Thêm từng giọt oxalyl clorua (30 µL, 0,3439 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (50 mg, 0,1268 mmol) và DMF (2 µL, 0,02583 mmol) trong DCM (500 µL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Khi hoàn thành quá trình tạo clorua axit, cô dung dịch này trong *chân không* và hòa tan phần cặn trong DCM (300 µL). Thêm dung dịch thu được vào dung dịch được khuấy chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (25 mg, 0,1643 mmol) và TEA (30 µL, 0,2152 mmol) trong DCM (300 µL) ở nhiệt độ môi trường và cho phép khuấy trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng bổ sung 100 µL metanol vào hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký nhanh thu được metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (30 mg, 45%). ESI-MS *m/z* được tính cho 528,16833, tìm được là 527,6 $(M+1)^+$.

Hòa phần cặn vào metanolic amoniac (4 mL dung dịch 7 M, 28,00 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**147**, 13 mg, 17%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,65 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,77 (h, J = 7,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,14 (ddt, J = 35,2, 19,5, 10,2 Hz, 2H), 1,70 (dd, J = 11,7, 9,0 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (dtd, J = 18,2, 10,3, 7,8 Hz, 1H), 0,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 513,1687, tìm được là 514,6 $(M+1)^+$và 512,5 $(M-1)^-$.

Ví dụ 30

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**148**)



Bước 1:

Thêm DMSO (80 µL, 1,127 mmol) và NIS (1,7 g, 7,556 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,2 g, 6,210 mmol) trong MeOH (20 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong không khí trong 30 phút. Khi hoàn thành, cô hỗn hợp này *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-5-iodo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,78 g, 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,49 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,75 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 479,9857, tìm được là 481,1 $(M+1)^+$ và 479,1 $(M-1)^-$.

Bước 2:

Thêm K_2CO_3 (2,5 g, 18,09 mmol) và MeI (1 mL, 16,06 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-5-iodo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,8 g, 5,831 mmol) trong MeCN (25 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 75°C trong lọ nhỏ đóng kín trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp này trong DCM và cho phân bố với dung dịch chứa NaCl trong nước bão hòa. Làm khô các

dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-5-iodo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,8 g, 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,53 (dq, J = 6,5, 1,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,73 (p, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,80 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 494,00134, tìm được là 495,2 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Thêm từng giọt iPrMgCl.LiCl (100 µL dung dịch 1,3 M, 0,1300 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-5-iodo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (70 mg, 0,1416 mmol) trong THF (1,5 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp thu được ở -78 °C trong 10 phút. Dập tắt phản ứng ở -78 °C bằng cách bổ sung dung dịch chứa D_2O (0,1 mL, 5,542 mmol) trong THF (1,5 mL) vào hỗn hợp thu được. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với DCM và cho phân bố với nước muối. Tách lớp hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (43 mg, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,82 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,86 (dt, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm kali *tert*-butoxit (120 mg, 1,069 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (100 mg, 0,2708 mmol) trong THF (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (3 mL) vào hỗn hợp này và pha loãng với DCM (3 mL). Rửa pha nước bằng DCM (5 mL), axit hóa bằng HCl 1 N đến độ pH 0 và chiết bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (95 mg, 99%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS m/z được tính cho 355,09534, tìm được là 354,2 $(M-1)^-$.

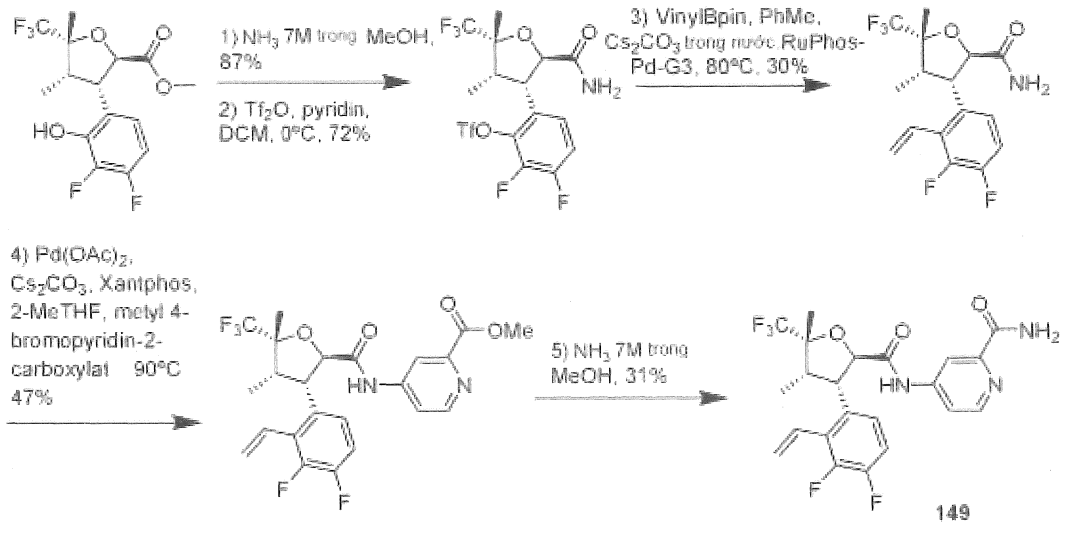
Bước 5 và 6:

Thêm từng giọt oxalyl clorua (70 µL, 0,8024 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (90 mg, 0,2533 mmol) và DMF (3 µL, 0,03874 mmol) trong DCM (1000 µL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi quá trình hoạt hóa hoàn thành, cô hỗn hợp này *trong chân không* và hòa tan lại trong DCM (500 µL). Thêm dung dịch thu được này vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (50 mg, 0,3286 mmol) và trietylamin (50 µL, 0,3587 mmol) trong DCM (500 µL) ở nhiệt độ môi trường. Khi chuyển hóa hoàn toàn, Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 0,1 mL MeOH vào hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (31 mg, 25%), hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ESI-MS *m/z* được tính cho 489,14334, tìm được là 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$.

Hòa metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (31 mg) vào dung dịch metanolic chứa amoniac (8,5 mL dung dịch 7 M, 59,50 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn thành amit tương ứng. Làm đông khô nhanh hợp chất cuối từ MeCN:nước có tỷ lệ 3:1 để tạo ra 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**148**, 17,4 mg, 14%, độ tinh khiết đồng vị cho D là 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,77 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 474,14368, tìm được là 475,4 $(M+1)^+$; 473,4 $(M-1)^-$.

Ví dụ 31

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**149**)



Bước 1:

Thêm metanolic amoniac (10 mL dung dịch 7 M, 70,00 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,3 g, 3,670 mmol) trong metanol (5 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (1,2 g, 87%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z được tính cho 339,0894, tìm được là 340,2 $(M+1)^+$.

Bước 2:

Thêm pyridin (572 µL, 7,072 mmol) tiếp đó là từng phần triflometylsulfonyl triflometansulfonat (4,59 mL dung dịch 1 M, 4,590 mmol) trong 5 phút vào dung dịch chứa (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (1,2 g, 3,537 mmol) trong DCM (10 mL) được làm lạnh bằng bể nước đá. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa DCM (20 ml) và nước (20 ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (1 x 10 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong heptan) tạo ra [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoyl-4,5-dimetyl-5-

(triflometyl)tetrahydrofuran-3-yl]-2,3-diflo-phenyl] triflometansulfonat (1,2 g, 72%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z được tính cho 471,03867, tìm được là 472,2 $(M+1)^+$.

Bước 3:

Tạo huyền phù hỗn hợp gồm [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoyl-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-yl]-2,3-diflo-phenyl] triflometansulfonat (200 mg, 0,4243 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (130 mg, 0,8441 mmol), xesi carbonat (276 mg, 0,8471 mmol) và RuPhos-Pd-G3 (35 mg, 0,04185 mmol) trong toluen (2 mL) và nước (0,2 mL). Khử khí (3 chu kỳ N_2/chân không) huyền phù này và gia nhiệt đến 80 °C trong 5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa TBME (20 ml) và nước (20 ml). Chiết tiếp lớp nước bằng TBME (10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (1 x 10 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong heptan) tạo ra (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (50 mg, 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,13 (ddd, J = 17,3, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 6,63 - 6,51 (m, 2H), 5,75 - 5,63 (m, 3H), 4,94 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,7, 8,1 Hz, 1H), 2,62 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,76 (d, J = 7,6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 349,1101, tìm được là 350,2 $(M+1)^+$.

Bước 4:

Gộp metyl 4-bromopyridin-2-carboxylat (35 mg, 0,1620 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03457 mmol), xesi carbonat (85 mg, 0,2609 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,01782 mmol) và (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (30 mg, 0,08589 mmol) lại trong dioxan (3 mL). Khử khí (3 chu kỳ N_2/chân không) huyền phù này và gia nhiệt ở 90 °C trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống đến nhiệt độ môi trường và cho phân bố giữa TBME (10 ml) và nước (10 ml). Chiết tiếp lớp nước bằng TBME (10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (1 x 10 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột (12 g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong heptan tạo ra metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (20 mg, 47%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z được tính cho 484,14215, tìm được là 485,4 $(M+1)^+$.

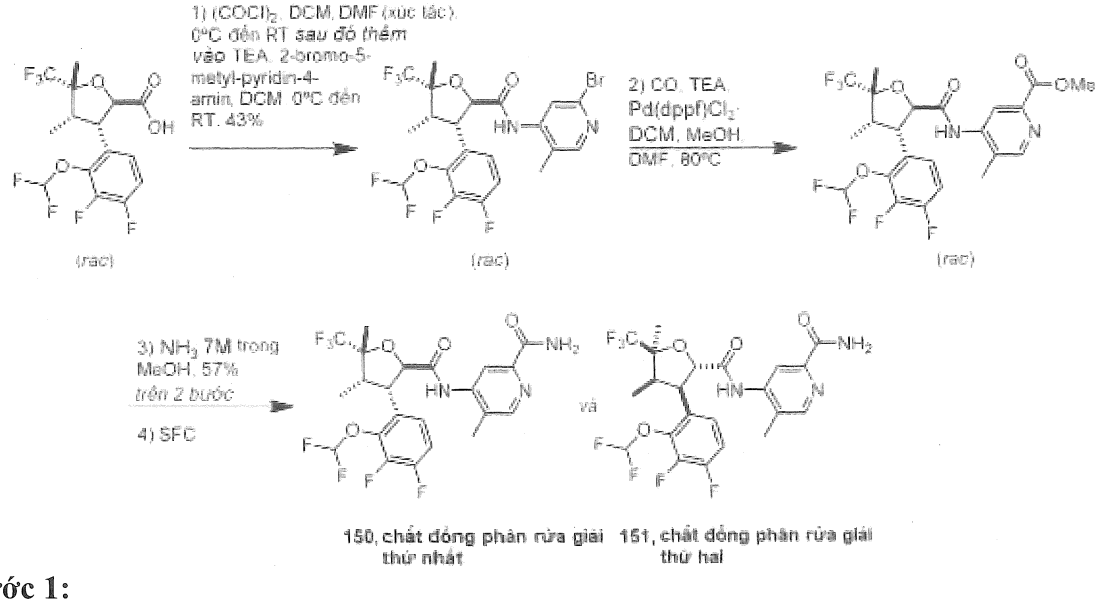
Bước 5:

Thêm metanolic amoniac (235 µL dung dịch 7 M, 1,645 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat (8 mg, 0,01651 mmol) trong metanol (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Cô hỗn hợp này *trong chân không*. Tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột Waters Sunfire C18, 10 µM, 100 Å, gradien 0% - 100% B (dung môi A: NH_3 0,1% trong nước; dung môi B: MeCN) trong 14 phút ở 25 mL/phút) tạo ra 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit **149** (2,5 mg, 31%). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 17,8, 11,6 Hz, 1H), 5,81 - 5,64 (m, 2H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 2,77 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,82 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 469,1425, tìm được là 470,4 $(M+1)^+$.

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit có thể có được bằng cách hydro hóa hợp chất **149** (ví dụ, Pd/C, H_2).

Ví dụ 32

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (**150**) và *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (**151**)



Bước 1:

Thêm oxalyl clorua (45 µL, 0,5159 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (90 mg, 0,2306 mmol) (xem Ví dụ 4, Bước 1) trong DCM (1,2 mL) và khuấy hỗn hợp này và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau thời gian này quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn thành axit clorua. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (750 µL) và thêm DMF (8 µL, 0,1033 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 2-bromo-5-metyl-pyridin-4-amin (46 mg, 0,2459 mmol) và TEA (40 µL, 0,2870 mmol) trong DCM (750 µL). Khuấy hỗn hợp thu được và làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này 1 giọt nước và MeOH (2 mL) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (4g SiO_2, EtOAc 0 đến 100 % trong các hexan) tạo ra *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(2-bromo-5-metyl-4-pyridyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (55 mg, 43%). ESI-MS m/z được tính cho 558,0389, tìm được là 561,4 $(M+1)^+$; 559,5 $(M-1)^-$.

Bước 2 và 3:

Thể huyền phù chứa *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(2-bromo-5-metyl-4-pyridyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (50 mg, 0,08940 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (7 mg, 0,008572 mmol) và TEA (30 µL, 0,2152 mmol) trong DMF (700 µL) và MeOH (300 µL). Sục CO qua hỗn hợp phản ứng, đóng kín bình và gia nhiệt đến 80 °C trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không* thu được metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxylat, hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ESI-MS m/z được tính cho 538,13385, tìm được là 539,6 $(M+1)^+$; 537,7 $(M-1)^-$.

Hòa metyl *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxylat (40 mg, 0,07429 mmol) vào dung dịch metanolic chứa amoniac (2,4 mL dung dịch 7 M, 16,80 mmol) trong MeOH (2,4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành, cô hỗn hợp này *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (22 mg, 57% qua 2 bước). ESI-MS m/z được tính cho 523,1342, tìm được là 524,5 $(M+1)^+$; 522,6 $(M-1)^-$.

Bước 4:

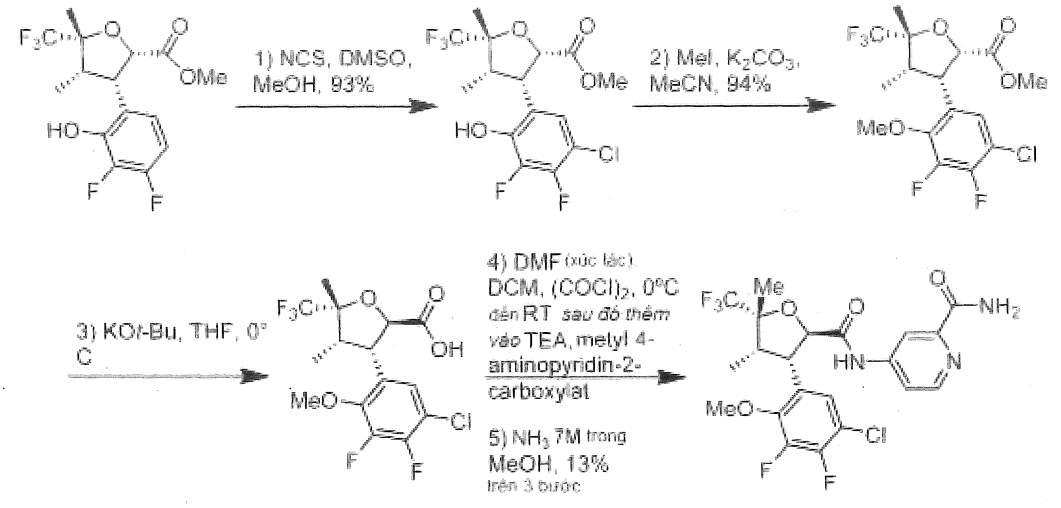
rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (20 mg, 0,038 mmol) được tách bằng SFC phân tách đồng phân quang học bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS-H, cỡ hạt 5 µm, 25 cm x 10 mm của Daicel trên thiết bị Minigram SFC của Berger Instruments thu được:

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất (thời gian lưu = 2,12 phút): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (**150**, 9 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 - 8,42 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (td, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,1, 1,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 2,86 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 523,1342, tìm được là 524,4 $(M+1)^+$; 522,4 $(M-1)^-$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai (thời gian lưu = 3,44 phút): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit (**151**, 7 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 - 8,42 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 9,0, 5,4, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,0, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 2,86 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 523,1342, tìm được là 524,4 $(M+1)^+$; 522,4 $(M-1)^-$.

Ví dụ 33

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit (**152**)



152

Bước 1:

Thêm NCS (1 g, 7,489 mmol) và DMSO (80 µL, 1,127 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2 g, 5,645 mmol) trong MeOH (18 mL) ở nhiệt độ trong phòng và trong không khí. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (2,05 g, 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-

d) δ 7,23 - 7,19 (m, 1H), 5,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 1,46 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 388,05008, tìm được là 386,9 $(M-1)^-$.

Bước 2:

Thêm kali carbonat (2 g, 14,47 mmol) và iodometan (650 µL, 10,44 mmol) vào hỗn hợp gồm metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,9 g, 4,888 mmol) trong MeCN (20 mL) trong ống đóng kín. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 75 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này với nước/nước muối 1:1 (20 mL) và chiết bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (1,85 g, 94%) ở dạng chất rắn tinh thể màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,30 (ddq, J = 7,6, 3,0, 1,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,87 (dq, J = 7,7, 2,0 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm kali *tert*-butoxit (450 mg, 4,010 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylat (800 mg, 1,986 mmol) trong THF (40 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch amoni clorua bão hòa (3 mL) và cho phân bố với DCM (3 mL). Chiết pha nước bằng DCM (5 mL), và điều chỉnh độ pH đến 0 bằng cách thêm dung dịch HCl 1 N vào. Chiết pha nước hai lần bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong *chân không* thu được axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 388,05008, tìm được là 386,9 $(M-1)^-$.

Bước 4 và 5:

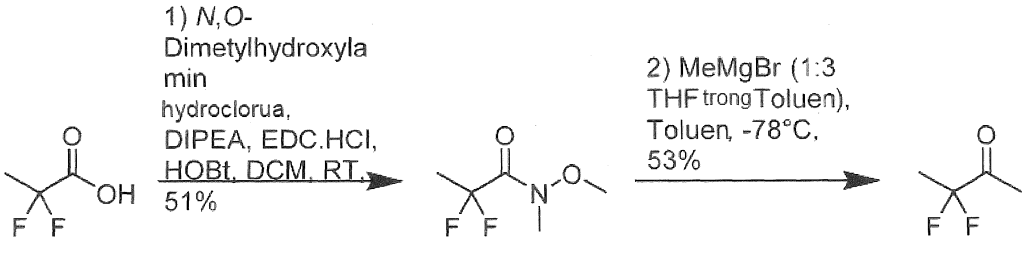
Thêm từng giọt oxalyl clorua (130 µL, 1,490 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxylic (250 mg, 0,643 mmol) và DMF (7 µL, 0,090

mmol) trong DCM (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Cô dung dịch này trong *chân không*. Hòa tan phần cặn trong DCM (1,5 mL) và thêm vào dung dịch chứa metyl 4-aminopyridin-2-carboxylat (130 mg, 0,8544 mmol) và TEA (130 µL, 0,9327 mmol) trong DCM (1,5 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol (100 µL) vào hỗn hợp này. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ESI-MS *m/z* được tính cho 522,0981, tìm được là 523,0 $(M+1)^+$;521,0 $(M-1)^-$.

Hòa metyl 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxylat trong dung dịch metanolic chứa amoniac (20 mL dung dịch 7 M, 140,0 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành, cô hỗn hợp này *trong chân không* và làm đông khô (MeCN:nước, 3:1) thu được 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit **152** (45 mg, 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,1, 7,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,78 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,76 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 507,09842, tìm được là 508,0 $(M+1)^+$;506,1 $(M-1)^-$.

Chất trung gian A

3,3-Diflobutan-2-on



A

Bước 1:

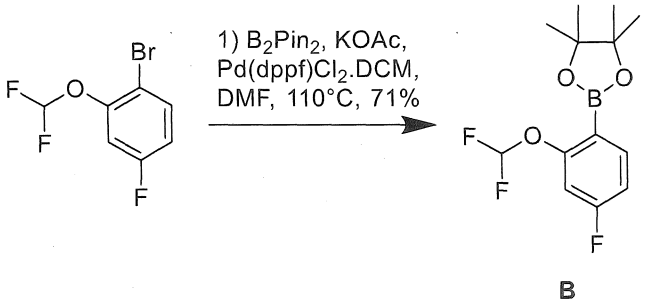
Thêm DIPEA (348,74 g, 470 mL, 2,6983 mol) ở 25 °C vào dung dịch được khuấy chứa axit 2,2-diflopropanoic (100 g, 908,60 mmol) trong DCM (1000 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 15 phút. Thêm EDC.HCl (209 g, 1,0902 mol) và HOBt (147 g, 1,0879 mol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 15 phút ở 25 °C. Thêm *N,O*-Dimetylhydroxylamin hydroclorua (133 g, 1,3635 mol) vào phản ứng đồng thời khuấy trong 16 giờ. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 200 ml). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (2 x 200 ml) và nước muối (200 ml). Tinh chế bằng cách chưng cất dưới chân không (192-196 °C) tạo ra 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-propanamit (70,5 g, 51%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,72 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,81 (t, J = 19,20 Hz, 3H) ppm.

Bước 2:

Thêm từ từ từng giọt MeMgBr (1:3 THF trong toluen) (489 mL dung dịch 1,4 M, 684,60 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-propanamit (70 g, 457,14 mmol) trong toluen (350 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ ở -78 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl (685 mL dung dịch 2 M, 1,3700 mol) ở 0 °C vào hỗn hợp này. Thêm nước lạnh vào. Rửa lớp hữu cơ bằng nước. Tinh chế bằng cách chưng cất (100 °C) tạo ra 3,3-diflobutan-2-on (26,3 g, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,33 (s, 3H), 1,69 (t, J = 19,12 Hz, 3H) ppm.

Chất trung gian B

2-[2-(Diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



B

Bước 1:

Trộn 1-Bromo-2-(diflometoxy)-4-flo-benzen (10 g, 41,49 mmol), bis(pinacol)diboron (11,00 g, 43,32 mmol) và Kali axetat (12,00 g, 122,3 mmol) trong DMF khan (100 mL). Khử khí cho hỗn hợp này (3 chu kỳ Chân không/N_2). Thêm Pd(dppf)Cl_2·DCM (3,4g, 4,163 mmol) vào, và khử khí hỗn hợp phản ứng (3 chu kỳ chân không /N_2). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110 °C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (300 mL) và

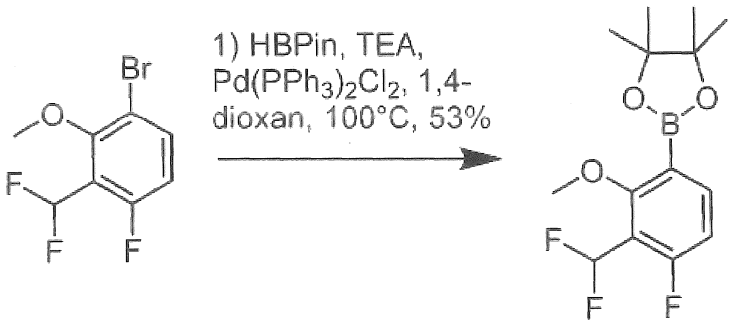
EtOAc (150 mL), khuấy trong 30 phút, lọc qua đệm celite, rửa bằng EtOAc. Tách pha hữu cơ và rửa bằng nước (2 x150 ml) và nước muối (2 x 150 ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế trên đệm florisil (200g, DCM 0 đến 10% trong các hexan) tạo ra 2-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (8,43 g, 71%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,96 (m, 3 H), 1,28 (s, 12 H); ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -82,70 (d, J = 74,5 Hz), -106,63 (s) ppm.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Chất trung gian B ngoại trừ 1,4-dioxan được sử dụng làm dung môi thay thế cho DMF:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
M	2-[2-(diflometoxy)-4-flo-3-metyl-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (t, J=7,76 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,72 Hz, 1H), 6,95 (t, J= 75,08 Hz, 1H) 2,16 (s, 3H) 1,32 (s, 12H) ppm.
N	4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin		

Chất trung gian C

2-(3-(Diflometyl)-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



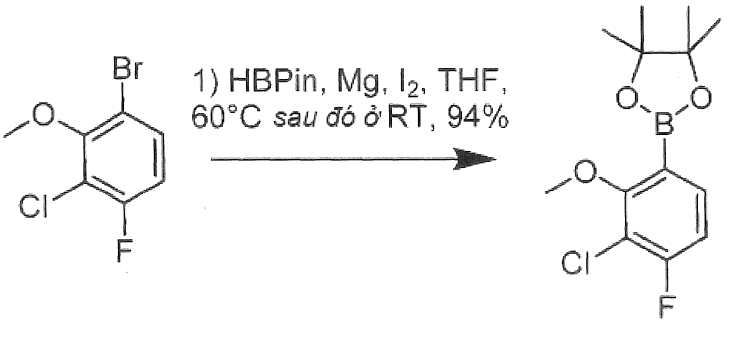
C

Bước 1:

Thêm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,6 mL, 11,03 mmol) và TEA (2,5 mL, 17,94 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-benzen (1,60 g, 6,274 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0,2849 mmol) trong 1,4-dioxan (25 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng cách sục nitơ qua trong 5 phút. Gia nhiệt phản ứng ở 100 °C trong lọ nhỏ đóng kín trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong *chân không* và nạp trên giá đỡ rắn. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (EtOAc 0 đến 25 % trong heptan) tạo ra 2-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,15 g, 53%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,84 (ddt, J = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 53,9, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 12H). ESI-MS m/z được tính cho 302,1301, Thời gian lưu: 1,03 phút.

Chất trung gian D

2-(3-Clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



D

Bước 1:

Bình ba cổ dung tích 500 ml được làm khô trong tủ sấy được gắn bên sườn thiết bị ngưng tụ và nhiệt kế. Thêm phoi tiện magie (321 mg, 13,21 mmol) vào. Làm chân không bình cầu ba lần với chân không/N_2 và sau đó để dưới chân không trong ba mươi phút trong khi gia nhiệt bình cầu đến 65 °C. Bằng cách sử dụng kim phun nitơ, thêm THF (12,5 mL) vào bình cầu và xối hỗn hợp này một lần nữa bằng nitơ. Thêm iot (3 mg, 0,01182 mmol) vào phản ứng. Khuấy hỗn hợp này ở 65 °C cho đến khi phản ứng chuyển thành màu vàng nhợt trong (~1 giờ). Bỏ gia nhiệt hỗn hợp này. Thêm từng giọt pinacolboran (1,74 g, 13,60 mmol) vào. Quan sát thấy khí thoát ra. Thêm từng giọt dung dịch chứa 1-bromo-3-clo-4-flo-2-metoxy-benzen (2500 mg, 10,44 mmol) trong THF (12,5 mL) vào. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút và khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Thêm cẩn thận từng giọt hỗn hợp phản ứng vào dung dịch được khuấy chứa HCl 1 M (50 ml) (quan sát thấy sủi bọt mạnh) và để yên trong 10 phút cho đến khi tất cả các chất rắn Mg hòa tan. Pha loãng hỗn hợp này với TBME. Tách lớp nước và chiết bằng TBME (x2), cho đi qua cartridge tách pha và cô *trong chân không* thu được 2-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,8152 g, 94%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). ESI-MS m/z được tính cho 286,09433, tìm được là 287,0 (M+1)+; Thời gian lưu: 1,06 phút.

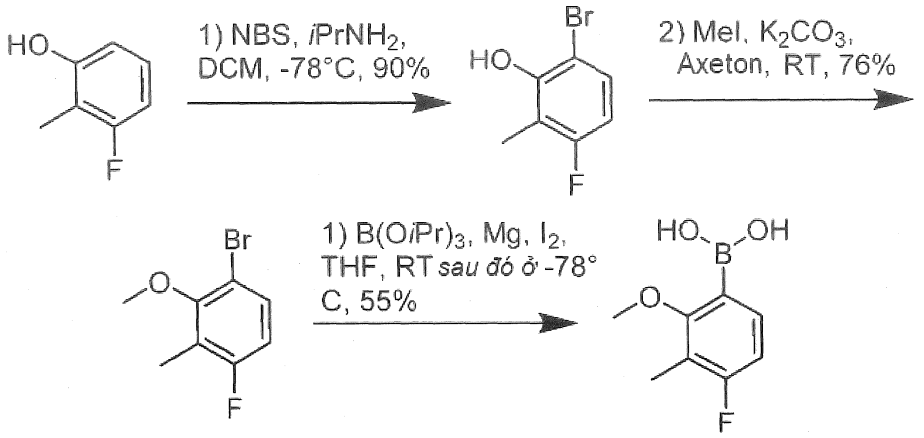
Chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp được mô tả trong Chất trung gian D sử dụng 1-bromo-4-flo-2-metoxy-3-metyl-benzen làm vật liệu ban đầu:

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**LC/MS**	**NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)**
O	2-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,11 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,29 (s,

Hợp chất số	Tên hợp chất	LC/MS	NMR (các độ dịch chuyển hóa học tính bằng ppm)
			12H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -110,32 (ddt, J = 9,5, 7,3, 2,2 Hz) ppm.

Chất trung gian E

Axit (4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)boronic



E

Bước 1:

Thêm từ từ isopropylamin (23,460 g, 34,5 mL, 396,89 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-flo-2-metyl-phenol (50 g, 396,42 mmol) trong DCM (2,5 L). Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến -78 °C. Thêm từng phần nhỏ N-bromosucxinimit (NBS) (70 g, 393,29 mmol) vào trong 2 giờ 10 phút và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút nữa. Làm ấm hỗn hợp này đến 25 °C. Thêm HCl 2N (500 ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Tách lớp hữu cơ và cô *trong chân không*, giữ bể nước ở 15 °C. Thêm hexan (500 ml) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp này trong 10 phút. Lọc hỗn hợp này và cô các dịch cái trong *chân không*, giữ bể nước ở 15 °C thu được 6-bromo-3-flo-2-metyl-phenol (73 g, 90%) dầu màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, Cloroform-d) δ 7,24-7,21 (m, 1H), 6,55 (t, J = 8,8Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

Bước 2:

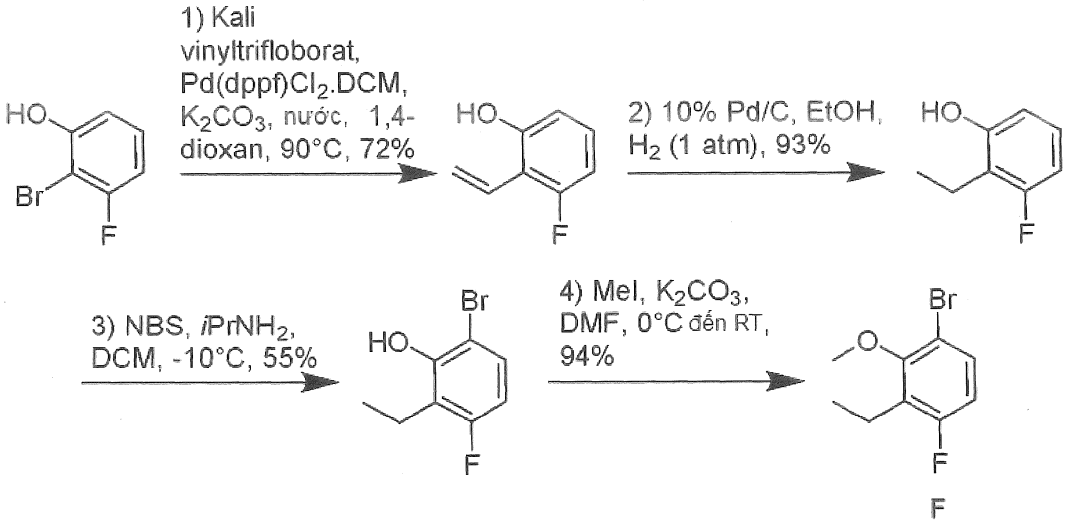
Thêm kali carbonat (135 g, 976,80 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-3-flo-2-metyl-phenol (40 g, 195,10 mmol) trong axeton (400 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút ở 25 °C. Thêm từng giọt metyl iođua (39 g, 17,105 mL, 274,77 mmol) vào trong 10 phút và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở 25 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa các cặn rắn bằng axeton (50 ml). Cô các dịch cái ở 15 °C dưới áp suất giảm. Thêm hexan (200 ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Thu lấy chất rắn và rửa bằng hexan (8 ml). Cô các dịch cái dưới áp suất giảm ở 15 °C. Tinh chế bằng cách chưng cất (520 mm Hg, 192-196 °C) tạo ra 1-bromo-4-flo-2-metoxy-3-metyl-benzen (32,4 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 6,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) ppm.

Bước 3:

Thêm iot (50 mg, 0,1970 mmol) ở 25 °C vào hỗn hợp được khuấy chứa phoi tiện Mg (5 g, 205,72 mmol) trong THF (50 ml). Khuấy hỗn hợp này cho đến khi phản ứng có màu vàng nhợt trong. Thêm từng giọt 1-bromo-4-flo-2-metoxy-3-metyl-benzen (2,5 g, 11,4 mmol) ở nhiệt độ môi trường vào. Khi quan sát thấy bắt đầu phản ứng, thêm từng giọt dung dịch còn lại chứa 1-bromo-4-flo-2-metoxy-3-metyl-benzen (22,5g,102,71 mmol) trong THF (200 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 40 phút. Làm lạnh phản ứng xuống đến -78 °C và thêm từng giọt triisopropylborat (64,385 g, 79 mL, 342,34 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2N trong nước (25 ml) vào và khuấy trong 15 phút. Pha loãng hỗn hợp này với nước (125 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 250 ml). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước (250 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Thêm hexan (2 5 ml) vào phần cặn ở 0 °C và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút. Lọc chất rắn thu được, rửa bằng 10 ml hexan lạnh và làm khô thu được axit (4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)boronic (11,5 g, 55%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br s, 2H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

Chất trung gian F

1-Bromo-3-etyl-4-flo-2-metoxy-benzen



Bước 1:

Thêm $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (7,5 g, 9,1840 mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 2-bromo-3-flo-phenol (25 g, 130,89 mmol), kali vinyltrifloborat (52 g, 388,20 mmol) và K_2CO_3 (55 g, 397,96 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (250 mL) và nước (25 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng cách sục khí nitơ qua trong 15 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90 °C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm celite. Pha loãng các dịch cái thu được với nước (300 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-1 % trong các hexan) tạo ra 3-flo-2-vinyl-phenol (14,5 g, 72%) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 (q, J = 8,16 Hz, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 2H), 5,88 (d, J = 18,04, 1H), 5,60 (d, J = 11,7, 1H), 5,48 (s, 1H) ppm.

Bước 2:

Thêm paladi trên cacbon (2,9 g, 10 % trọng lượng/trọng lượng, 2,3877 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-flo-2-vinyl-phenol (14,5 g, 94,470 mmol) trong etanol (145 mL). Khử khí cho hỗn hợp này bằng cách sục khí nitơ qua trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong áp suất bình cầu khí hydro trong 6 giờ. Lọc hỗn hợp này qua celite, rửa bằng etanol, và cô dịch lọc *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-1 % trong các hexan) tạo ra 2-etyl-3-flo-phenol (13 g, 93%) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR

(400 MHz, Cloroform-d) δ 7,0 (q, J = 7,96 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 2,66 (q, J = 7,24 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,52 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

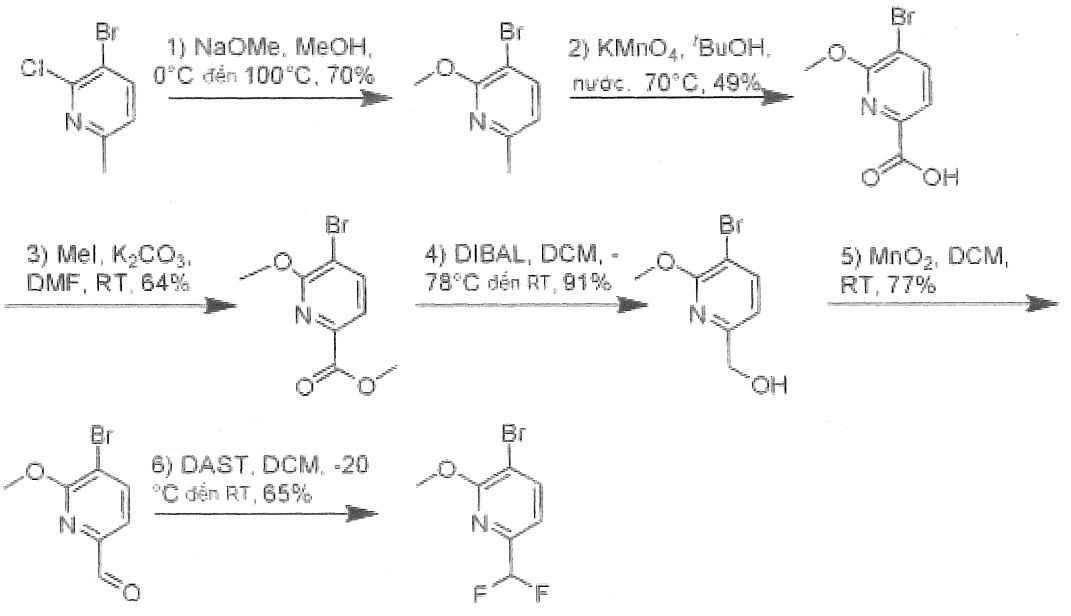
Thêm từng phần nhỏ NBS (14 g, 78,659 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-etyl-3-flo-phenol (13 g, 88,117 mmol) và isopropylamin (4,6920 g, 6,9 mL, 79,377 mmol) trong DCM (274 mL) ở -10 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 15 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2N trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 500 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-1 % trong các hexan) tạo ra 6-bromo-2-etyl-3-flo-phenol (11 g, 55%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,23 (dd, J = 4,76 Hz, J = 5,8 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 5,6 (d, J = 1,64 Hz, 1H), 2,74 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Bước 4:

Thêm từng giọt metyl iođua (13,680 g, 6 mL, 96,379 mmol) ở 0 °C vào dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-2-etyl-3-flo-phenol (11 g, 48,208 mmol) và K_2CO_3 (16,5 g, 119,39 mmol) trong DMF (110 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp này với nước nước đá (250 mL). Chiết pha nước bằng hexan (3 x 500 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0-1 % trong các hexan) tạo ra 1-bromo-3-etyl-4-flo-2-metoxy-benzen (11 g, 94%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,32 (dd, J = 6,08 Hz, J = 6,04 Hz 1H), 6,72 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 1,18 (t, J = 7,52 Hz, 3H) ppm.

Chất trung gian G

3-Bromo-6-(diflometyl)-2-metoxypyridin



G

Bước 1:

Thêm natri metoxit (20 mL dung dịch 25 % trọng lượng/thể tích trong MeOH, 92,552 mmol) ở 0 °C vào dung dịch được khuấy chứa 3-bromo-2-clo-6-metyl-pyridin (8 g, 38,747 mmol) trong MeOH (50 mL) trong ống đóng kín. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này *trong chân không*. Pha loãng phần cặn với nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được 3-bromo-2-metoxy-6-metyl-pyridin (5,5 g, 70%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 200,9789, tìm được là 202,01 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 1,69 phút.

Bước 2:

Thêm $KMnO_4$ (13 g, 82,261 mmol) ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch được khuấy chứa 3-bromo-2-metoxy-6-metyl-pyridin (5,5 g, 27,221 mmol) trong *tert*-butanol (150 mL) và nước (300 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 70 °C trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch HCl 1M trong nước (80 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút, lọc và rửa bằng EtOAc (2 x 100 mL). Chiết các dịch cái bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng dung dịch NaOH 0,5

N trong nước (2 x 100 mL). Thu lớp nước, axit hóa bằng cách thêm dung dịch HCl 12N trong nước và chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được axit 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carboxylic (3,1 g, 49%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 230,9531, tìm được là 232,0 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 1,34 phút.

Bước 3:

Thêm natri carbonat (1,5 g, 14,153 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carboxylic (3 g, 12,929 mmol) trong DMF (40 mL). Sau đó thêm metyl iođua (3,8760 g, 1,7 mL, 27,308 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước được làm lạnh bằng đá lạnh (50 mL). Chiết pha nước bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (2 x 100 mL), nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được metyl 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carboxylat (2,02 g, 63%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 244,9688, tìm được là 246,1 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 3,21 phút.

Bước 4:

Thêm diisobutylnhôm hydrua (14 mL dung dịch 25 % trọng lượng/thể tích trong toluen, 24,610 mmol) ở -78 °C vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carboxylat (2 g, 8,128 mmol) trong DCM (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch chứa natri tartrat trong nước bão hòa (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng này. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút sau đó chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được (5-bromo-6-metoxy-2-pyridyl)metanol (1,62 g, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z được tính cho 216,9738, tìm được là 218,0 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 2,93 phút.

Bước 5:

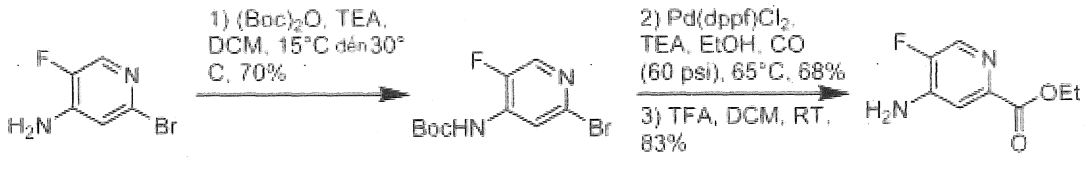
Thêm MnO_2 (8 g, 92,021 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (5-bromo-6-metoxy-2-pyridyl)metanol (1,6 g, 7,3378 mmol) trong DCM (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô *trong chân không* thu được 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carbaldehyt (1,22 g, 77%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm.

Bước 6:

Thêm từ từ DAST (1,9740 g, 1,5 mL, 12,246 mmol) ở -20 °C vào dung dịch được khuấy chứa 5-bromo-6-metoxy-pyridin-2-carbaldehyt (1,2 g, 5,5547 mmol) trong DCM (30,000 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước đá-nước. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 8-10 bằng cách thêm natri hydro carbonat rắn vào. Thu lấy pha hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 100% các hexan) tạo ra 3-bromo-6-(diflometyl)-2-metoxy-pyridin (900 mg, 65%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,75 (m, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.

Chất trung gian H

Etyl 4-amino-5-flopicolinat



H

Bước 1:

Thêm TEA (66,17g) vào hỗn hợp gồm 2-bromo-5-flopyridin-4-amin (25g, 0,131 mol) trong DCM (250 mL) ở 25-30 °C trong môi trường khí nitơ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống đến 15-20 °C. Thêm từ từ Boc anhydrit (57,13g, 0,262 mol) vào trong 15 đến 30 phút. Quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt từ 3 đến 5°. Tăng nhiệt độ lên 25-30 °C và duy trì trong 24-36 giờ. Thêm tiếp TEA (13,23g, 0,131 mol) và Boc anhydrit (14,27g, 0,065 mol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 12-18 giờ nữa ở 25-30 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm từ từ nước (250 mL) ở 10-20 °C vào hỗn hợp phản ứng trong 1-2 giờ. Tách lớp nước

và chiết bằng DCM (125 mL x 2). Rửa các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng dung dịch NaCl 10% trong nước (250 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Thêm EtOAc (25 ml) vào chất rắn màu nâu và khuấy hỗn hợp này trong 10-15 phút ở 25-30 °C. Thêm từ từ hexan (50,0mL) ở 25-30 °C vào, mà gây kết tủa chất rắn. Khuấy hỗn hợp này trong 30 đến 45 phút ở 25-30 °C. Lọc chất rắn này, rửa bằng hexan (12,5 mL) và làm khô dưới chân không trong 2-3 giờ ở 40-45 °C thu được *tert*-butyl (2-bromo-5-flopyridin-4-yl)carbamat (26,68g, hiệu suất 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (br s, 1H), 1,56 (s, 9H) ppm.

Bước 2:

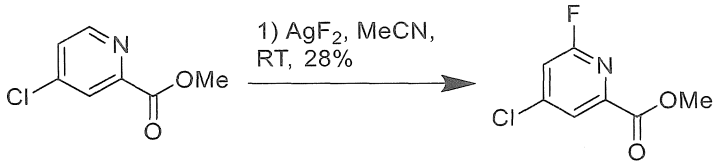
Thêm Pd(dppf)Cl_2 (7,54g, 10,3 mmol) và TEA (15,64g, 154,5 mmol) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl (2-bromo-5-flopyridin-4-yl)carbamat (15g, 51,25 mmol) trong etanol (300 mL) ở 25-30 °C trong môi trường khí nitơ trong chai Parr. Lắc hỗn hợp tạo thành trong bình hydro hóa Parr này dưới áp suất cacbon monoxit là 60 psi ở 75-80 °C trong 16-20 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống đến 25-30 °C. Lọc hỗn hợp này qua đệm celite và rửa bằng etanol (150 mL). Cô các dịch lọc trong *chân không* ở 40-45 °C. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2, EtOAc 0 đến 10% trong các hexan) tạo ra etyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flopicolinat (10g, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Bước 3:

Khuấy etyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flopicolinat (14g, 49,25 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp gồm TFA (56 mL) và DCM (140 mL). Khi phản ứng hoàn thành, cô hỗn hợp này *trong chân không và* điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 8-9 bằng cách thêm dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Chiết pha nước bằng etyl axetat. Cô các dịch chiết hữu cơ trong *chân không* thu được etyl 4-amino-5-flopicolinat (7,53g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (br s, 1H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 184,0648, tìm được là 184,84 $(M+1)^+$.

Chất trung gian I

Metyl 4-clo-6-flopicolinat



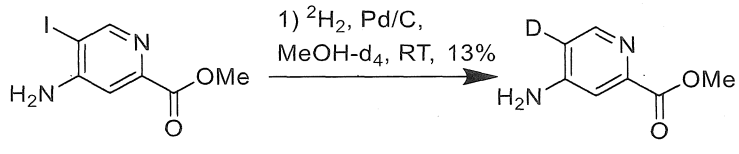
I

Bước 1:

Thêm toàn bộ một lần bạc florua (1,7 g, 11,655 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp được khuấy gồm metyl 4-clopyridin-2-carboxylat (625 mg, 3,643 mmol) trong axetonitril (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm bạc florua bổ sung (530 mg, 3,634 mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 24 giờ nữa. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch trong nước bão hòa chứa natri bicarbonat (50 mL) và etyl axetat (50 mL) và lọc qua đệm celite. Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (25g SiO_2, EtOAc 0 đến 100% trong heptan) tạo ra metyl 4-clo-6-flopicolinat (200 mg, 28%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,03 (dd, J = 1,4, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm.

Chất trung gian J

Metyl 4-aminopicolinat-5-*d*



J

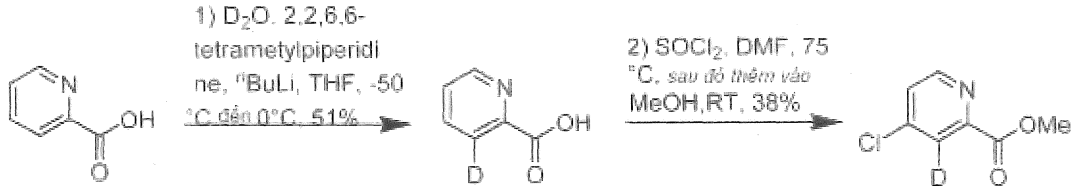
Bước 1:

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 4-amino-5-iodo-pyridin-2-carboxylat (1 g, 3,5965 mmol), K_2CO_3 (0,5 g, 3,6178 mmol) và paladi trên cacbon (200 mg, 5 % trọng lượng/trọng lượng, 0,0940 mmol) trong metanol-d4 (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí đơteri (bình cầu) trong 20 giờ. Lọc hỗn hợp này qua Celite, rửa bằng metanol và cô *trong chân không* thu được chất rắn màu trắng. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo (Biotage Isolera, 30 g, cartridge nhanh SiliaSep C18 Monome 25 µm Silicycle, axetonitril 0 đến 100% chứa amoni hydroxit 0,1% trong nước chứa amoni hydroxit 0,1%) thu được metyl

4-amino-5-đơterio-pyridin-2-carboxylat (77 mg, 13%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,29 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 153,0649, tìm được là 154,08 $(M+1)^+$.

Chất trung gian K

Metyl 4-clopicolinat-3-*d*



K

Bước 1:

Làm lạnh dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (3,442 g, 4,147 mL, 24,369 mmol) trong THF (40 mL) đến -50 °C. Thêm từng giọt ^{n}BuLi (1,6M trong các hexan) (20,307 mL dung dịch 1,6 M, 32,492 mmol) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 5 phút, sau đó thêm axit pyridin-2-carboxylic (1 g, 8,1229 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, để ấm hỗn hợp phản ứng này lên đến 0 °C và thêm đơteri oxit (813,40 mg, 0,813 mL, 40,614 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút. Cô hỗn hợp này *trong chân không* thu được chất rắn màu nâu nhợt, khuấy chất rắn này trong hỗn hợp DCM và MeOH (20 mL) có tỷ lệ 9:1 trong 30 phút. Lọc chất rắn và cô các dịch lọc trong *chân không* thu được mẻ thứ nhất gồm axit 3-đơteriopyridin-2-carboxylic (353 mg, 32%). Xử lý chất rắn này lần thứ hai theo cách tương tự thu được mẻ thứ hai gồm axit 3-đơteriopyridin-2-carboxylic (214 mg, 19%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H) ppm. Việc đưa vào 93% đơteri được quan sát thấy nhờ NMR.

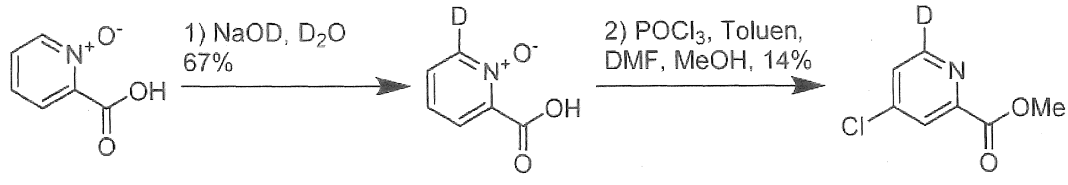
Bước 2:

Thêm DMF (47,200 mg, 0,05 mL, 0,6457 mmol) ở 45 °C vào dung dịch chứa thionyl clorua (1,957 g, 1,2 mL, 16,451 mmol). Thêm axit 3-đơteriopyridin-2-carboxylic (400 mg, 3,0617 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 75 °C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm toluen (1 mL) vào. Cô hỗn hợp này *trong chân không* và lặp lại quy trình tương tự này. Thêm metanol vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt

độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô *trong chân không*. Cho phần cặn phân bố giữa dung dịch trong nước bão hòa chứa natri hydro carbonat (3 mL) và etyl axetat. Chiết pha nước bằng etyl axetat và làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (MgSO4), lọc và cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, 25 g, cartridge nhanh SiliaSep 25 µm Silicycle, etyl axetat 30% đến 100% trong heptan) tạo ra metyl 4-clo-3-đoterio-pyridin-2-carboxylat (210 mg, 38%) ở dạng chất rắn màu nâu nhợt. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H) ppm.

Chất trung gian L

Metyl 4-clopicolinat-6-*d*



Bước 1:

Khuấy hỗn hợp gồm 2-carboxypyridin 1-oxit (2,94 g, 21,135 mmol) và natri đoteroxit (5 mL dung dịch 40 % trọng lượng/thể tích trong nước, 46,493 mmol) trong nước được đoteri hóa (5 mL) ở 80 °C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Rót hỗn hợp này vào axit clohydric đậm đặc (6 mL) ở 0 °C và thu lấy chất rắn bằng cách lọc. Axit hóa dịch lọc đến độ pH 1 bằng axit clohydric đậm đặc và thu thêm chất rắn bằng cách lọc. Gộp các chất rắn lại thu được 2-carboxypyridin 1-oxit-6-*d* (2,08 g, 67%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 18,67 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H) ppm. Việc đưa vào 95% đoteri được quan sát thấy nhờ NMR.

Bước 2:

Thêm $POCl_3$ (822,50 mg, 0,5 mL, 5,3642 mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa toluen (2,5 mL) và DMF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Làm nguội hỗn hợp này đến 0 °C và thêm 2-carboxypyridin 1-oxit-6-*d* (150 mg, 1,0170 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 5 phút ở 0 °C, sau đó trong 18 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Cô hỗn hợp này *trong chân không* đến xấp xỉ 50% thể tích của nó. Thêm metanol (5 mL) vào, và cô hỗn hợp này lần nữa trong *chân không* đến xấp xỉ 50% thể tích của nó. Thêm dung dịch thu được vào dung

dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Gộp vật liệu thô với một mẻ khác có cùng quy mô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (Biotage Isolera, 12 g, cartridge nhanh SiliaSep 25 µm Silicycle, etyl axetat 0 đến 50% trong heptan) tạo ra metyl 4-clopicolinat-6-*d* (29 mg, 14%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* được tính cho 172,015, tìm được là 173,01 $(M+1)^+$; Thời gian lưu: 1,15 phút.

Ví dụ 34

Thử nghiệm E-VIPR phát hiện và đo các tính chất ức chế Na_v

Các kênh ion natri là các protein phụ thuộc điện thế có thể được hoạt hóa bằng cách gây ra các thay đổi điện áp màng bằng cách tác dụng điện trường. Thiết bị kích thích điện và các phương pháp sử dụng, được gọi là E-VIPR, được mô tả trong Công bố đơn Quốc tế số WO 2002/008748 A3 và tài liệu của C.-J. Huang và các đồng tác giả, *Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), cả hai tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Thiết bị này bao gồm bộ xử lý đĩa chuẩn độ vi lượng, hệ thống quang học để kích thích thuốc nhuộm coumarin trong khi ghi lại đồng thời mức phát xạ của coumarin và oxonol, bộ tạo dạng sóng, bộ khuếch đại được điều khiển bởi dòng điện hoặc điện thế và các cặp điện cực song song được đưa vào các giếng của đĩa thử nghiệm. Dưới sự điều khiển tích hợp của máy tính, thiết bị này truyền các giao thức kích thích điện do người dùng lập trình tới các tế bào bên trong các giếng của đĩa chuẩn độ vi lượng.

16-20 giờ trước khi chạy thử nghiệm trên E-VIPR, các tế bào HEK biểu hiện dạng cắt ngắn của Na_v 1.8 của người với hoạt tính kênh đầy đủ được gieo vào các đĩa chuẩn độ vi lượng 384 giếng, được phủ sẵn bởi chất nền màng nền hòa tan matrigel, ở mật độ 25.000 tế bào mỗi giếng. Thêm virut bacmam KIR2.1 2,5-5% vào dịch huyền phù tế bào cuối trước khi gieo vào các đĩa tế bào. Các tế bào HEK được cho phát triển trong môi trường của Eagle được Dulbecco cải biến (DMEM) được bổ sung FBS 10% (Huyết thanh bào thai bò, đủ tiêu chuẩn; Sigma # F4135), NEAA 1% (Axit amin không thiết yếu, Gibco # 11140), HEPES 1% (Gibco # 15630), Pen-Strep 1% (Penixillin-Streptomyxin; Gibco # 15140) và

Blastixidin 5 µg/ml (Gibco # R210-01). Tế bào được nhân lên trong các bình cầu nuôi cấy tế bào có nắp thông hơi, với độ ẩm 90-95% và CO_2 5%.

Thuốc thử và dung dịch gốc:

Pluronic F-127 100 mg/mL (Sigma # P2443), trong DMSO khan

Các đĩa Hợp chất: Đáy tròn làm bằng Polypropylen 384 giếng # 3656 của hãng Corning

Các đĩa tế bào: Các đĩa 384 giếng được xử lý môi trường nuôi cấy mô (Greiner # 781091-1B)

Virut Bacmam KIR 2.1 2,5-5% (được sản xuất bởi chủ đơn), được điều chế như được mô tả trong tài liệu của J. A. Fornwald và đồng tác giả, Phần 3.3 của *Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), toàn bộ các nội dung này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Nồng độ được sử dụng có thể phụ thuộc vào hiệu giá virut của mỗi mẻ điều chế.

$DiSBAC_6(3)$ 5 mM, chất nhận oxonol nhạy cảm với điện thế (số CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-dihexylhexahydro-4,6-dioxo-2-thioxo-5-pyrimidinyl)-2-propen-1-yliden]-1,3-dihexyldihydro-2-thioxo-4,6(1H,5H)-pyrimidindion), trong DMSO khan. Quy trình điều chế $DiSBAC_6(3)$ tương tự với quy trình điều chế $DiSBAC_4(3)$ như được mô tả trong tài liệu *Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells*, Gonzalez, J.E. và Tsien, R.Y. (1995) *Biophys. J.* 69, 1272–1280.

CC2-DMPE 5 mM, chất cho coumarin phospholipit FRET liên kết màng có bán sẵn trên thị trường (Danh mục của ThermoFisher Scientific số K1017, số CAS 393782-57-5; axit tetradecanoic, 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-clo-7-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-hydroxy-3-oxido-8-oxo-2,4-dioxa-7-aza-3-phosphaoct-1-yl]-1,2-etandiyl] este) được điều chế trong DMSO khan. Xem thêm, *Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer*, Gonzalez, J.E. và Tsien, R.Y. (1997) *Chem. Biol.* 4, 269–277.

Hợp chất ức chế điều kiện thử nghiệm điện áp (VABSC-1) được điều chế trong H_2O (89-363 mM, khoảng nồng độ được sử dụng để duy trì độ hòa tan)

Huyết thanh người (HS, Millipore # S1P1-01KL, hoặc Sigma SLBR5469V và SLBR5470V dưới dạng hỗn hợp 50%/50%, cho nồng độ cuối của thử nghiệm 25%)

Đệm cho mẻ 1:

Natri Clorua 160 mM (9,35 g/L), Kali Clorua, 4,5 mM (0,335 g/L), Glucoza 10 mM (1,8 g/L), Magie Clorua (Khan) 1 mM (0,095 g/L), Canxi Clorua 2

mM (0,222 g/L), HEPES 10 mM (2,38 g/L) trong nước.

Na/TMA Cl Chất đệm cho mẻ 1 (Bath1):

Natri Clorua 96 mM (5,61 g/L), Kali Clorua 4,5 mM (0,335 g/L), Tetrametylamoni (TMA)-Cl 64 mM (7,01 g/ L), Glucoza 10 mM (1,8 g/L), Magie Clorua (Khan) 1 mM (0,095 g/L), Canxi Clorua 2 mM (0,222 g/L) HEPES 10 mM (2,38 g/L) trong nước.

Dung dịch thuốc nhuộm Hexyl (2 nồng độ):

Chất đệm cho mẻ 1 chứa β-xyclodextrin 0,5% (được làm mới trước mỗi lần sử dụng, Sigma # C4767), CC2-DMPE 8 µM và $DiSBAC_6(3)$ 2 µM. Điều chế dung dịch bằng cách bổ sung dung dịch chuẩn Pluronic F127 10% tương đương với thể tích kết hợp của CC2-DMPE và $DiSBAC_6(3)$. Trình tự điều chế trước tiên là trộn Pluronic và CC2-DMPE, sau đó thêm $DiSBAC_6(3)$, sau đó thêm Bath1/β-xyclodextrin.

Chất đệm nạp hợp chất (nồng độ gấp 2 lần): Chất đệm Bath1 Na/TMA Cl có chứa HS (được bỏ qua trong các thí nghiệm được thực hiện trong điều kiện không có huyết thanh người (HS)) 50%, VABSC-1 1 mM, BSA 0,2 mg/ml (trong Bath-1), KCl 9 mM, DMSO 0,75%.

Quy trình thử nghiệm chuẩn (7 bước chính):

1) Để đạt được nồng độ cuối cùng trong mỗi giếng, 400 nL của mỗi hợp chất được chấm trước (trong DMSO nguyên chất) vào các đĩa hợp chất polypropylen ở nồng độ cuối mong muốn gấp 250 lần từ nồng độ gốc trung gian là 0,075 mM, trong 11 điểm đáp ứng liều lượng, pha loãng gấp 3 lần, thu được liều cao nhất có nồng độ cuối 300 nM trong đĩa tế bào. Mẫu đối chứng chất dẫn (DMSO nguyên chất) và mẫu đối chứng dương (chất ức chế $Na_V1.8$ đã được thiết lập, nồng độ cuối 25 µM trong thử nghiệm trong DMSO) được thêm theo cách thủ công vào các cột ngoài cùng của mỗi đĩa tương ứng. Đĩa hợp chất được làm đầy lại với 45 µL mỗi giếng bởi chất đệm nạp hợp chất dẫn đến sự pha loãng gấp 250 lần hợp chất sau khi chuyển hợp chất 1:1 vào đĩa tế bào (xem Bước 6). Nồng độ DMSO cuối cho tất cả các giếng trong thử nghiệm là 0,625% (DMSO 0,75% được bổ sung vào chất đệm nạp hợp chất để có nồng độ DMSO cuối là 0,625%). Quy trình pha loãng trong thử nghiệm này đã được điều chỉnh để cho phép khoảng liều cao hơn được kiểm nghiệm khi có mặt HS hoặc nếu thể tích thử nghiệm cuối bị thay đổi.

2) Chuẩn bị dung dịch thuốc nhuộm hexyl.

3) Chuẩn bị các đĩa tế bào. Vào ngày thử nghiệm, hút môi trường và rửa các tế bào ba lần với 80 µL dung dịch đệm Bath-1, duy trì thể tích còn lại 25 µL trong mỗi giếng.

4) Phân phối 25 µL mỗi giếng của dung dịch thuốc nhuộm Hexyl vào các đĩa tế bào. Ủ các tế bào trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng hoặc điều kiện xung quanh trong bóng tối.

5) Phân phối 45 µL trên mỗi giếng của chất đệm nạp hợp chất vào các đĩa hợp chất.

6) Rửa các đĩa tế bào ba lần với 80 µL mỗi giếng của chất đệm Bath-1, để lại 25 µL thể tích còn lại. Sau đó, chuyển 25 µL mỗi giếng từ đĩa hợp chất vào mỗi đĩa tế bào. Ủ hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng/điều kiện môi trường xung quanh.

7) Đọc đĩa tế bào chứa hợp chất trên hệ thống E-VIPR sử dụng bộ khuếch đại được điều khiển bằng dòng điện để phát ra các xung sóng kích thích bằng cách sử dụng dạng sóng hai pha đối xứng. Các giao thức kích thích điện do người dùng lập trình là 1,25-4 Amps và độ rộng xung 4-6 mili giây (phụ thuộc vào thành phần điện cực) được phát ra ở tần số 10 Hz trong 10 giây. Một bản ghi trước kích thích đã được thực hiện cho mỗi giếng trong 0,5 giây để có được đường cơ sở cường độ chưa được kích thích. Dạng sóng kích thích là đó 0,5 giây sau khi ghi lại kích thích để kiểm tra sự thư giãn đến trạng thái nghỉ. Tất cả các đáp ứng E-VIPR đều được đo ở tốc độ thu 200 Hz.

Phân tích dữ liệu:

Dữ liệu được phân tích và báo cáo dưới dạng các tỷ lệ đã chuẩn hóa của cường độ phát xạ đo được trong các kênh 460 nm và 580 nm. Đáp ứng dưới dạng hàm số của thời gian được báo cáo dưới dạng các tỷ lệ thu được bằng cách sử dụng công thức sau:

$$R(t) = \frac{\text{(cường độ}_{460\ nm})}{\text{(cường độ}_{580\ nm})}$$

Dữ liệu đã được giảm bớt bằng cách tính toán tỷ lệ giữa (R_i) ban đầu và (R_f) cuối cùng. Đây là các giá trị tỷ lệ trung bình trong một phần hoặc toàn bộ giai đoạn trước khi kích thích và trong các điểm mẫu trong giai đoạn kích thích. Sau đó, tỷ lệ huỳnh quang (R_f/R_i) được tính toán và báo cáo dưới dạng một hàm của thời gian.

Các đáp ứng của mẫu đối chứng có được bằng cách thực hiện các thử nghiệm khi có mặt của mẫu đối chứng dương và khi không có mặt các tác nhân dược lý (đối chứng âm là chất dẫn DMSO). Các đáp ứng với các mẫu đối chứng âm (N) và đối chứng dương (P) được tính toán như trên. Sau đó % hoạt tính A đối kháng hợp chất được xác định là:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

trong đó X là tỷ lệ đáp ứng của hợp chất thử nghiệm. Bằng cách sử dụng giao thức phân tích này, các đường cong đáp ứng liều được vẽ đồ thị và các giá trị IC_{50} được tạo ra cho các chất khác nhau của sáng chế như được báo cáo dưới đây trong Bảng 1 và 2.

Bảng 1. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất theo sáng chế được tạo ra khi có mặt Huyết thanh người trong thử nghiệm E-VIPR (A = IC_{50} < 0,01 µM; B = 0,1 µM > IC_{50} ≥ 0,01 µM; C = 1 µM > IC_{50} ≥ 0,1 µM; D = IC_{50} ≥ 1 µM)

Hợp chất số	**IC_{50} (µM)**
1	B
2	C
3a	D
3b	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	A
12	D
13	B
14	D
15	A

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
16	D
17	A
18	A
19	A
20	D
21	D
22	B
23	B
24	D
25	A
26	A
27	B
28	B
29	D
30	C
31	D
32	A
33	C
34	D
35	C
36	D
37	C
38	D
39	C

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
40	D
41	B
44	A
45	B
46	D
47	B
51	D
52	A
53	A
54	C
55	A
56	A
57	D
58	D
59	D
60	B
61	C
63	D
64	B
65	D
66	C
67	D
68	B
69	D

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
70	D
71	D
72	B
73	D
74	B
75	D
76	C
77	D
78	B
79	D
80	D
81	C
82	D
83	C
84	D
85	D
86	D
87	C
88	D
89	A
90	D
91	C
92	D
93	A

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
94	A
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D
105	B
106	D
107	D
108	C
109	D
110	C
111	D
112	C
113	B
115	A
116	A
137	D
138	B

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
146	B
150	D
151	B

Bảng 2. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất theo sáng chế được tạo ra khi không có mặt Huyết thanh người trong thử nghiệm E-VIPR (A = IC_{50} < 0,01 μM; B = 0,1 μM > IC_{50} ≥ 0,01 μM; C = 1 μM > IC_{50} ≥ 0,1 μM; D = IC_{50} ≥ 1 μM)

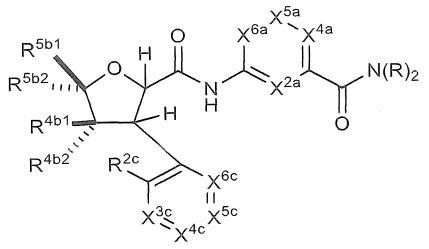
Hợp chất số	IC_{50} (μM)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A

Hợp chất số	IC_{50} (μM)
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

Nhiều dạng sửa đổi và biến thể của các phương án được mô tả ở đây có thể được thực hiện mà không trệch khỏi phạm vi của sáng chế, điều này là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương án cụ thể được mô tả ở đây chỉ được cung cấp bằng ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



I ,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{2a};

X^{4a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{4a};

X^{5a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{5a};

X^{6a} là N, N^+-O^-, hoặc C-R^{6a};

mỗi R độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, và R^{6a} mỗi nhóm độc lập là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là N hoặc C-R^{3c};

X^{4c} là N hoặc C-R^{4c};

X^{5c} là N hoặc C-R^{5c};

X^{6c} là N hoặc C-R^{6c};

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc –L^1-L^2-(C_3-C_6 xycloalkyl), trong đó xycloalkyl nói trên tùy ý được thế bằng 1-2 halo;

L^1 là liên kết hoặc O;

L^2 là liên kết hoặc C_1-C_6 alkylen;

R^{3c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{4c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl; và

R^{6c} là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

với điều kiện là không nhiều hơn hai trong số các nhóm X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, và X^{6a} là N hoặc N^+-O^-; và

với điều kiện là không nhiều hơn một trong số các nhóm X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, và X^{6c} là N.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X^{2a} là C-R^{2a};

X^{5a} là C-R^{5a};

X^{6a} là C-R^{6a};

R^{4b1} và R^{4b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

R^{5b1} và R^{5b2} mỗi nhóm độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl;

X^{3c} là C-R^{3c};

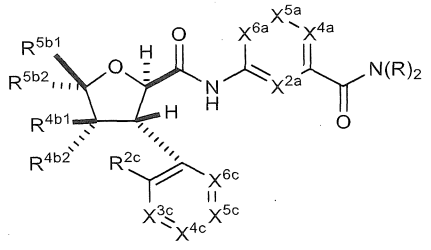
X^{4c} là C-R^{4c};

X^{5c} là C-R^{5c};

X^{6c} là C-R^{6c}; và

R^{2c} là H, OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

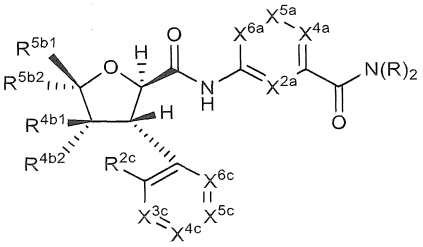
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (I-A)



I-A ,

hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (I-B)



I-B ,

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là C-R^{4a}; và R^{4a} là H hoặc halo.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4a} là N.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H hoặc CH_3.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R là H.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{2a} là C-R^{2a}; và R^{2a} là H.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5a} là C-R^{5a}; và R^{5a} là H.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6a} là C-R^{6a}; và R^{6a} là H.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{4b1} và R^{4b2} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{4b1} và R^{4b2} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{4b1} và R^{4b2} độc lập là H hoặc CH_3.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{4b2} là H.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} là H, và R^{4b2} là C_1-C_6 alkyl.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} là CH_3, và R^{4b2} là H.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-14, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4b1} là H, và R^{4b2} là CH_3.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{5b1} và R^{5b2} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{5b1} và R^{5b2} độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{5b1} và R^{5b2} độc lập là H, CH_3, hoặc CF_3.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} là C_1-C_6 alkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 haloalkyl.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} là C_1-C_6 haloalkyl, và R^{5b2} là C_1-C_6 alkyl.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} là CH_3, và R^{5b2} là CF_3.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-21, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5b1} là CF_3, và R^{5b2} là CH_3.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-28, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{2c} là OH, C_1-C_6 alkoxy, hoặc C_1-C_6 haloalkoxy.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-29, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{3c} là C-R^{3c}.

31. Hợp chất theo điểm 30, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 alkyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-31, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{4c} là C-R^{4c}; và R^{4c} là H, halo, hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

33. Hợp chất theo điểm 32, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4c} là halo.

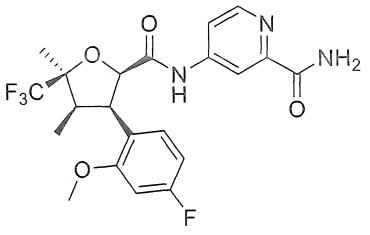
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-33, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{5c} là C-R^{5c}; và R^{5c} là H hoặc halo.

35. Hợp chất theo điểm 34, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{5c} là H.

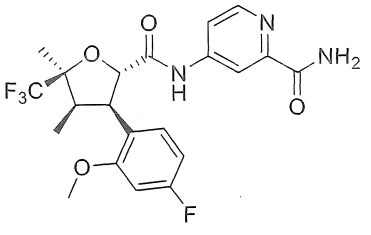
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-35, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X^{6c} là C-R^{6c}; và R^{6c} là H hoặc halo.

37. Hợp chất theo điểm 36, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{6c} là H.

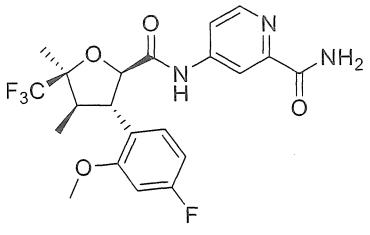
38. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ



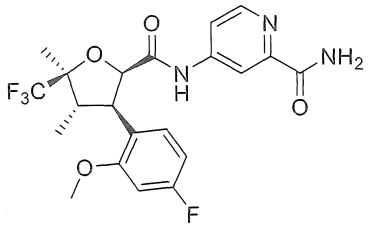
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



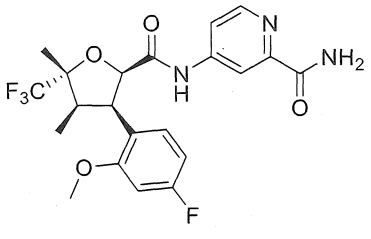
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



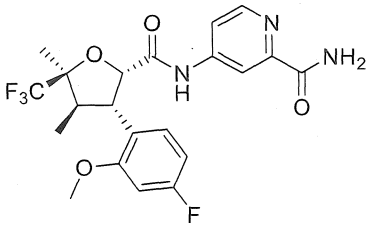
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



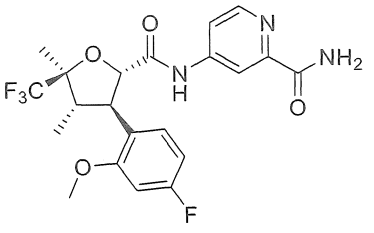
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



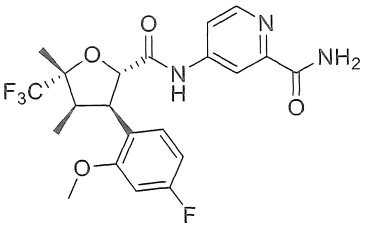
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



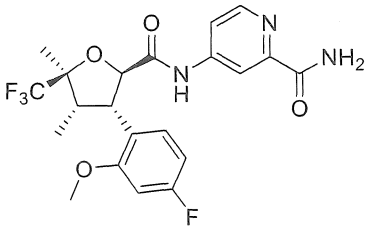
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



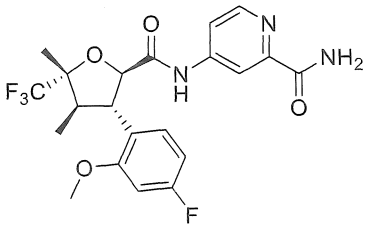
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



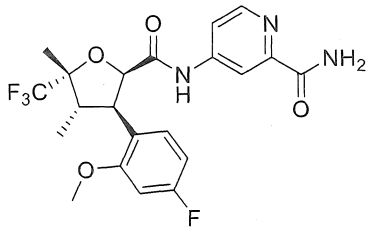
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



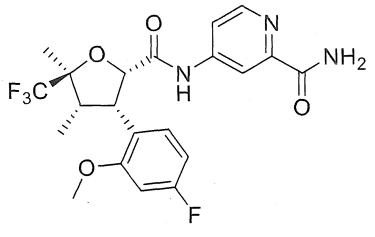
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



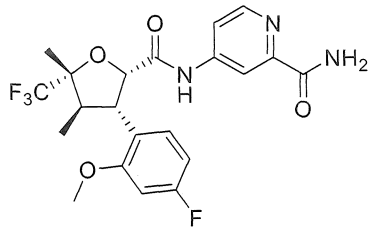
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



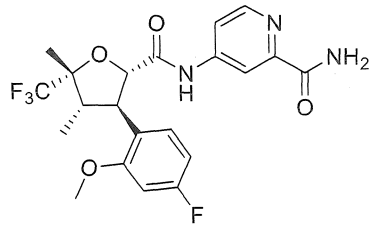
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

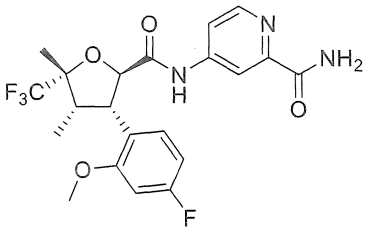


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-

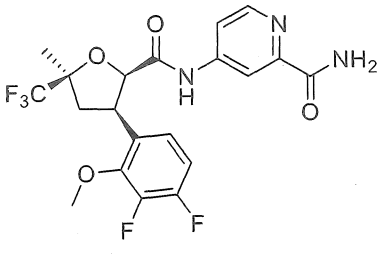


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-

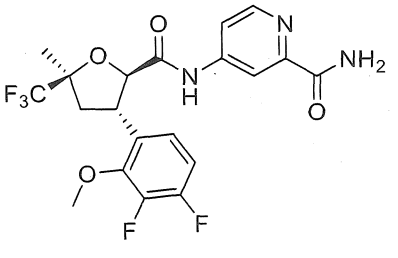
(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

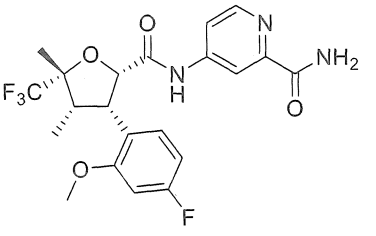


4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

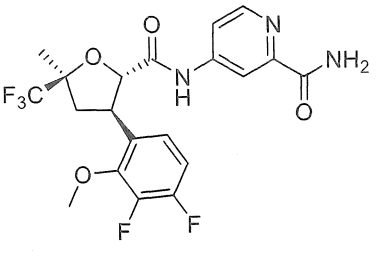


4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

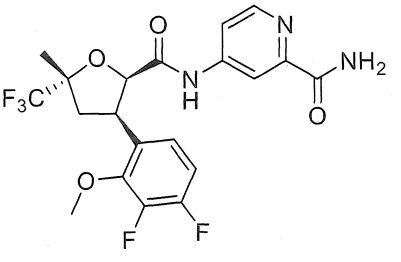
(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



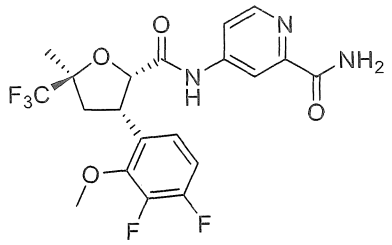
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



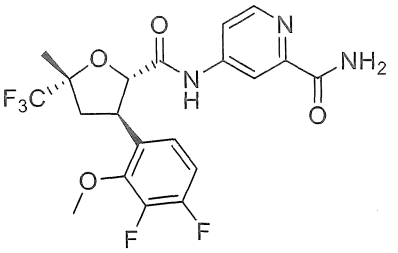
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



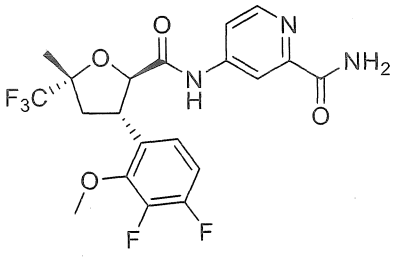
4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



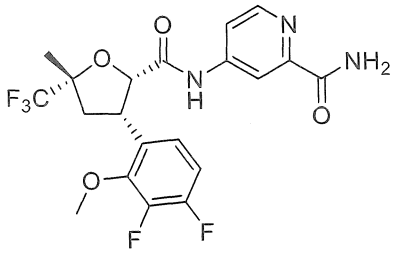
4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



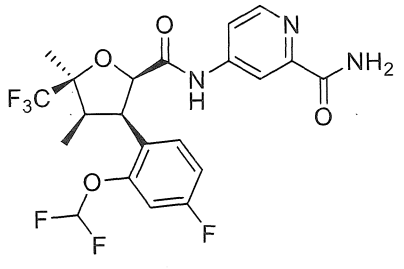
4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



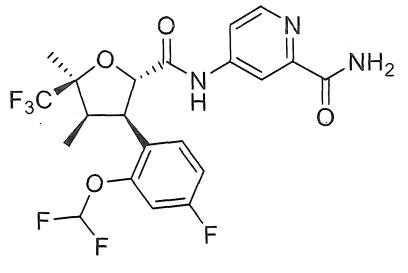
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



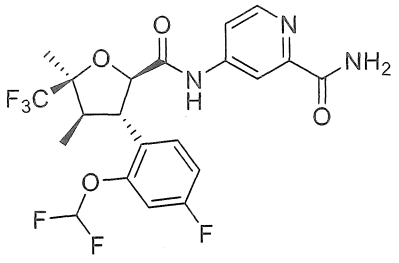
4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



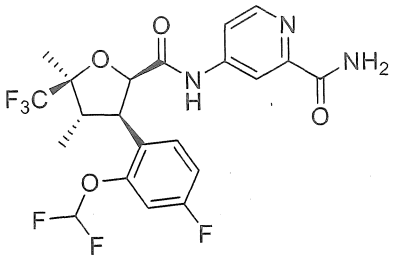
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



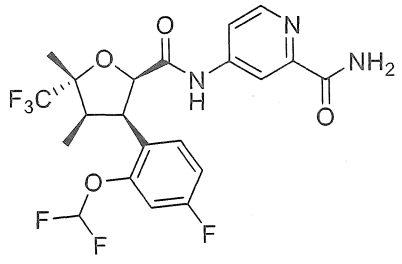
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



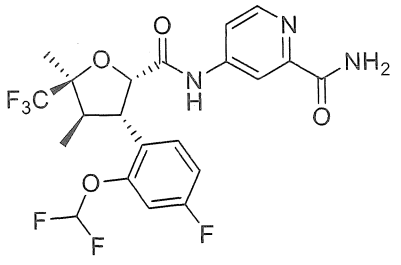
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



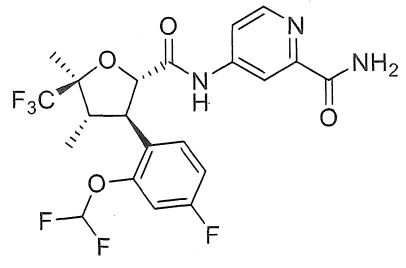
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



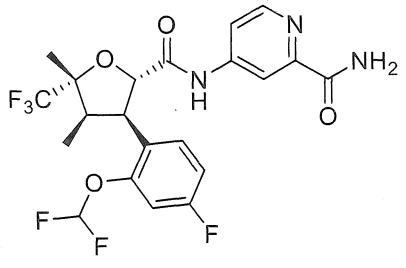
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



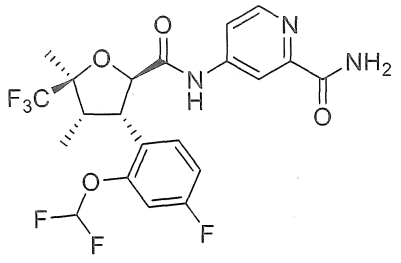
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



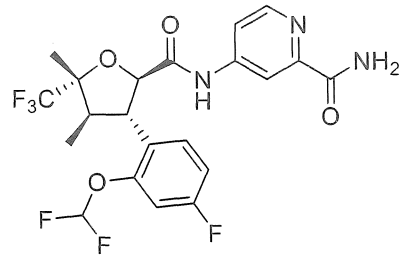
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



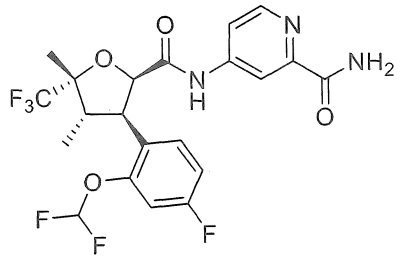
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



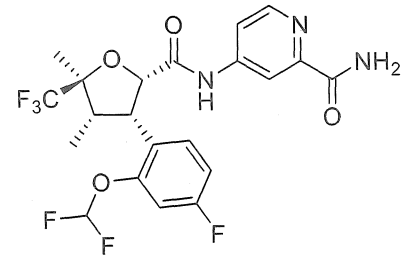
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



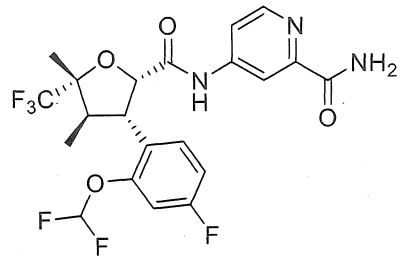
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



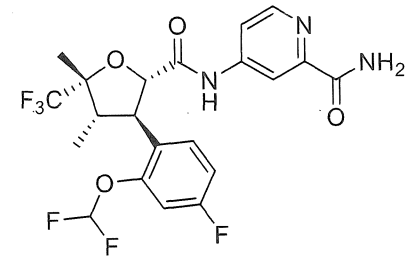
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



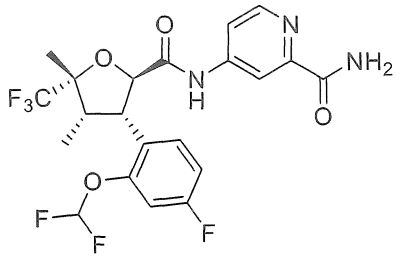
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



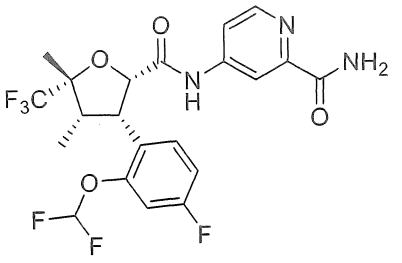
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



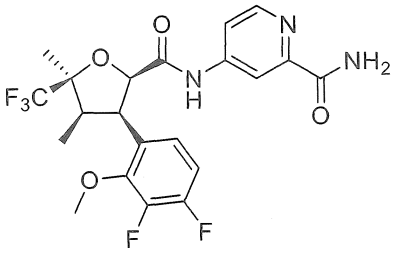
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



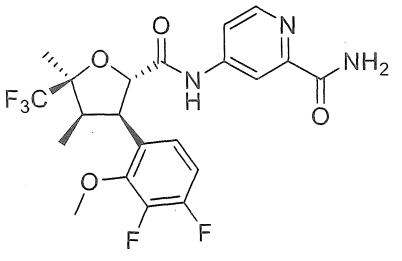
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



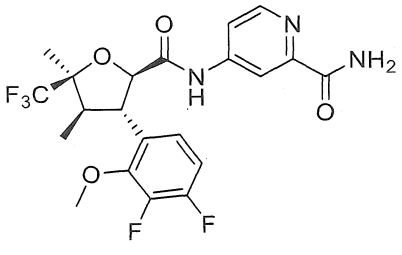
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



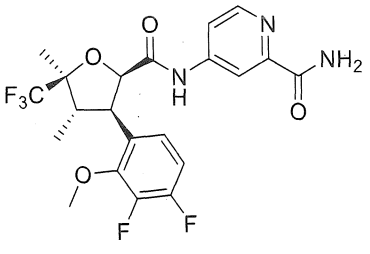
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



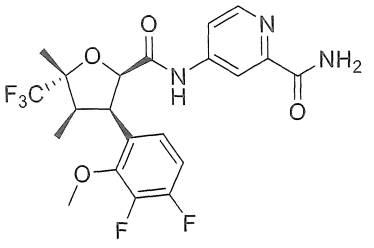
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



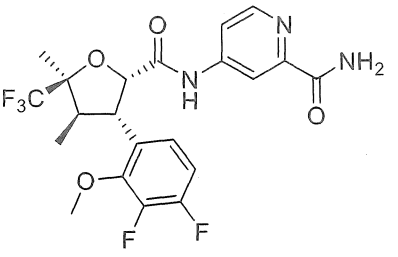
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



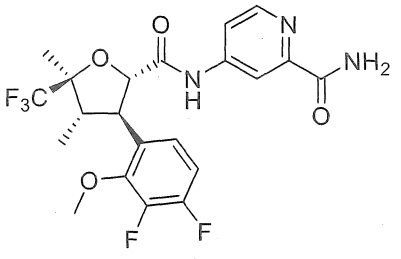
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



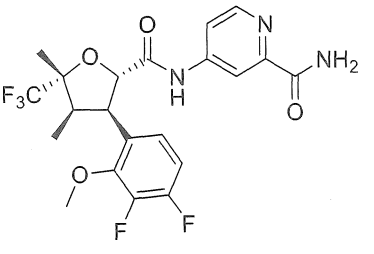
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



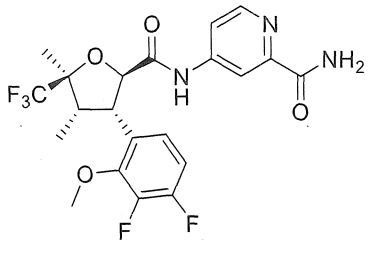
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



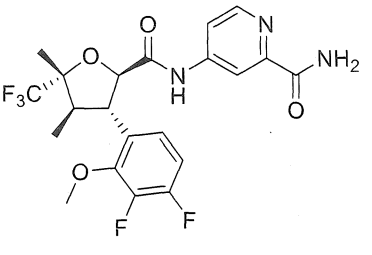
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



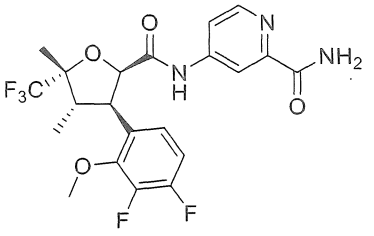
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



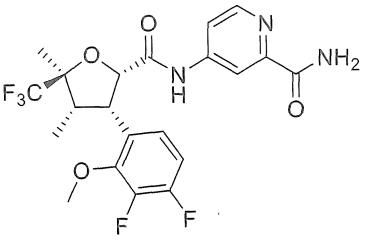
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



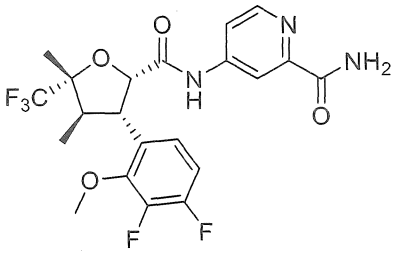
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



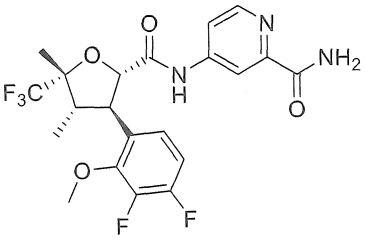
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



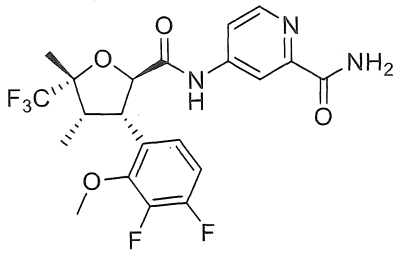
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



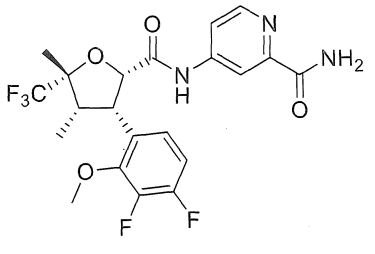
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



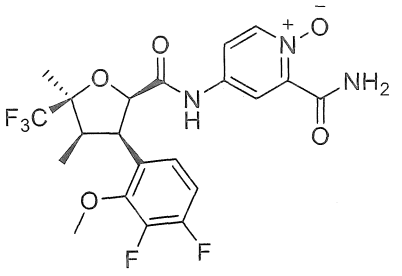
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



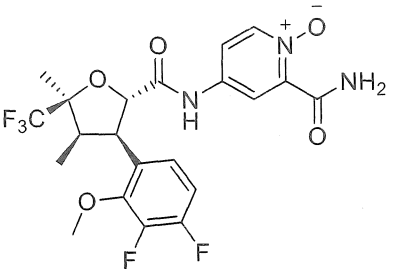
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



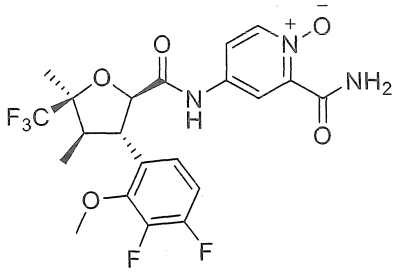
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



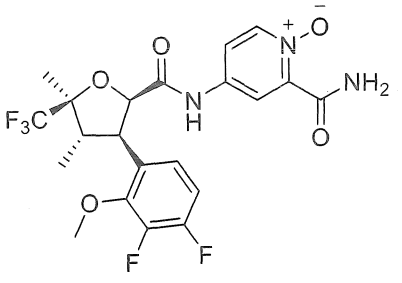
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



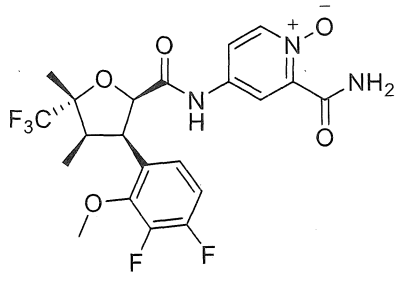
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



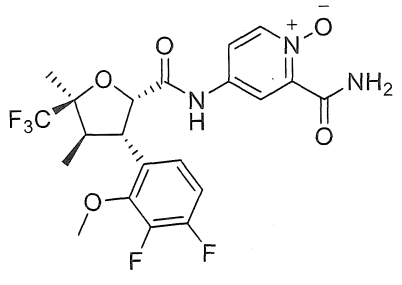
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



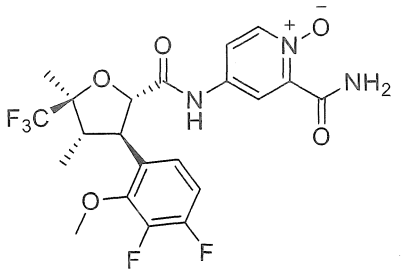
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



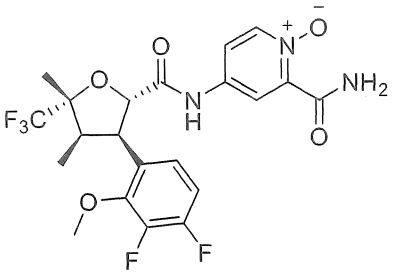
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



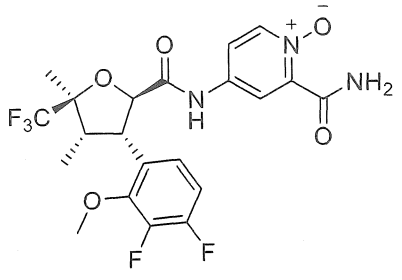
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



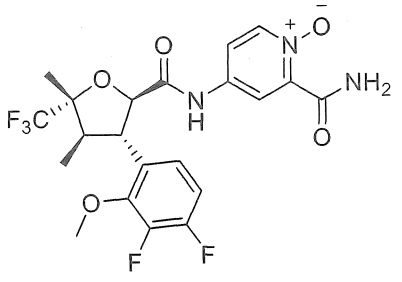
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



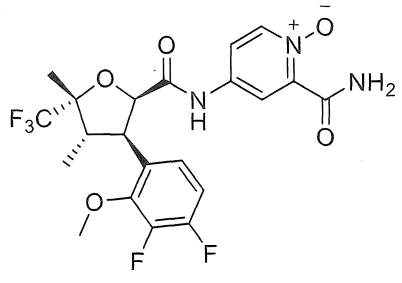
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



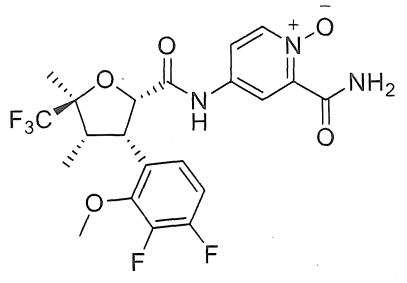
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



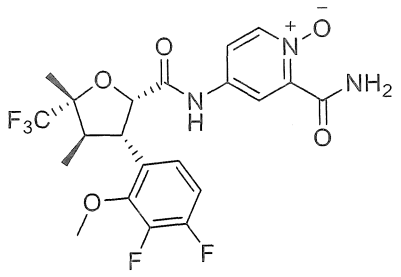
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



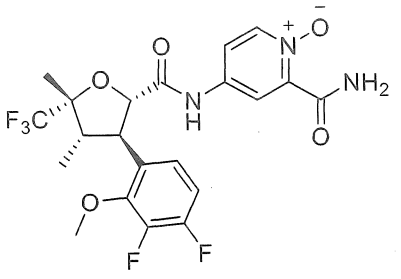
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



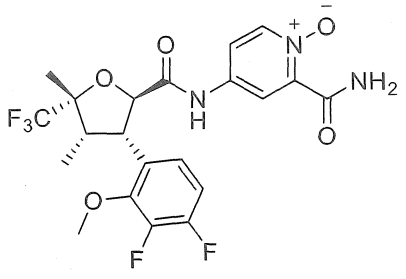
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



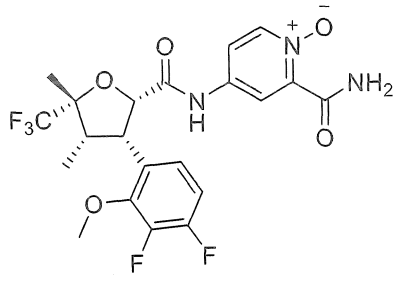
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



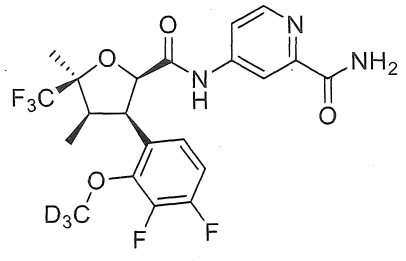
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



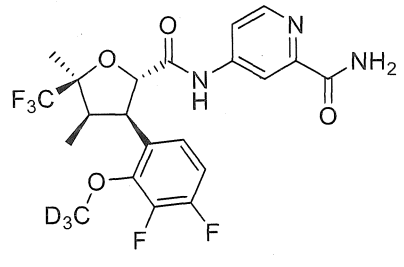
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



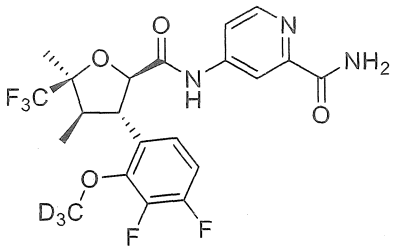
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



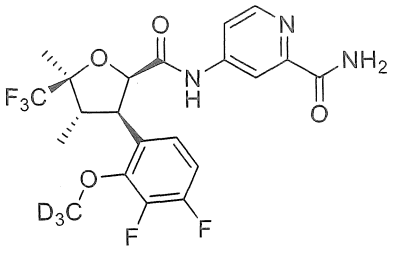
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



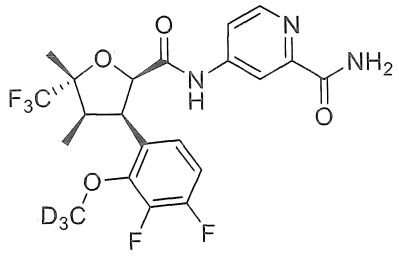
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



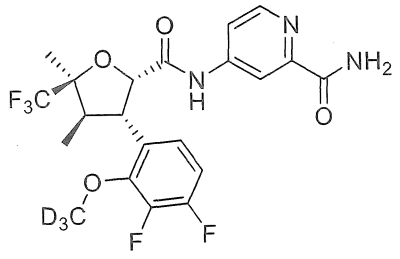
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



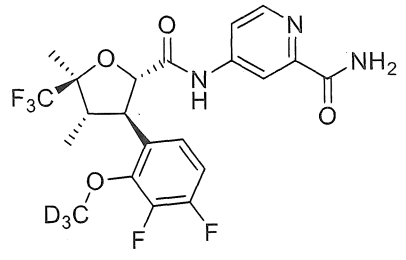
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



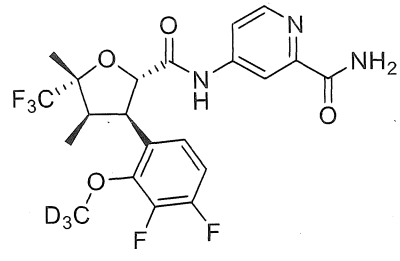
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



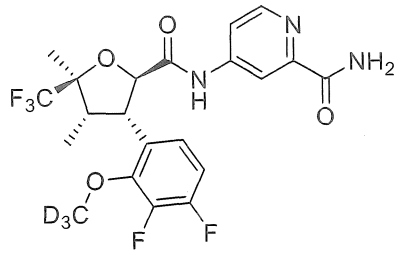
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



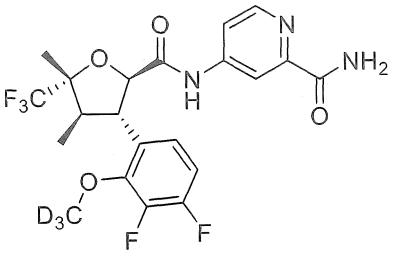
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



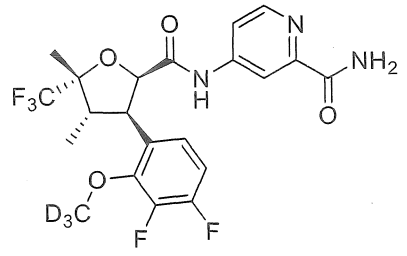
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



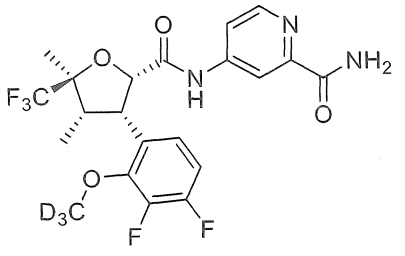
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



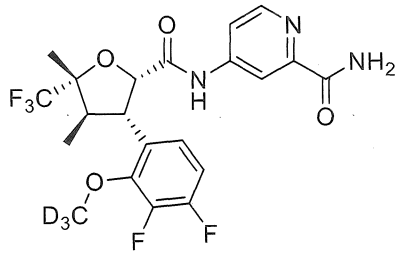
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



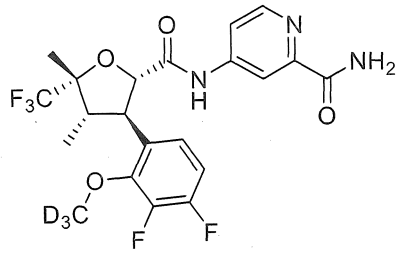
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



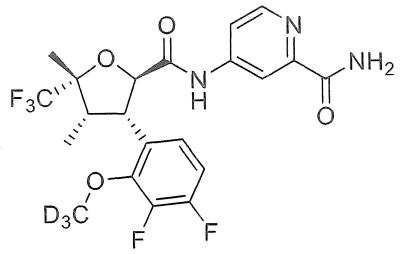
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



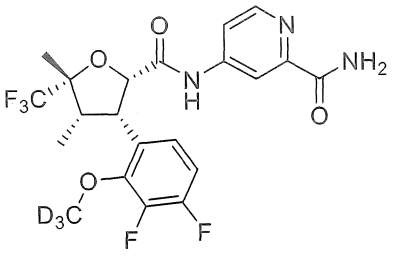
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



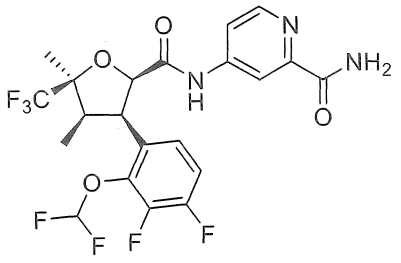
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



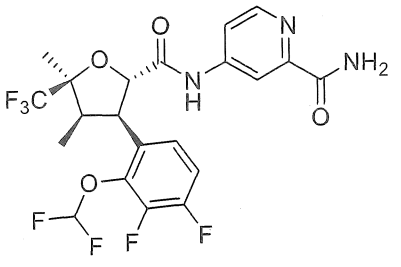
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



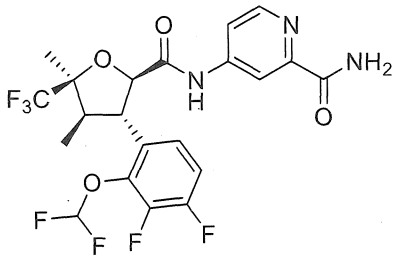
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



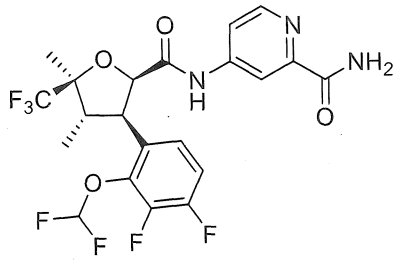
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



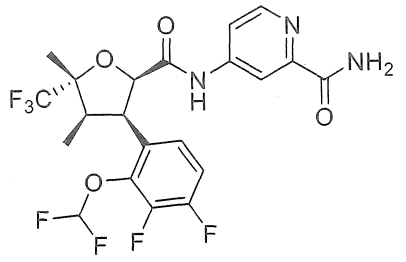
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



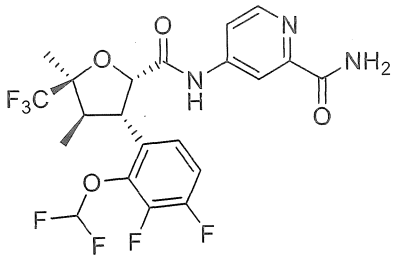
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



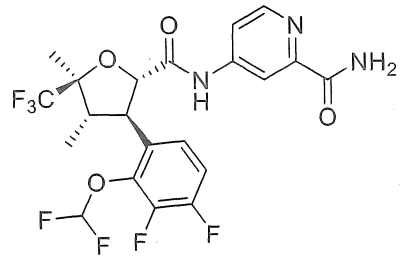
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



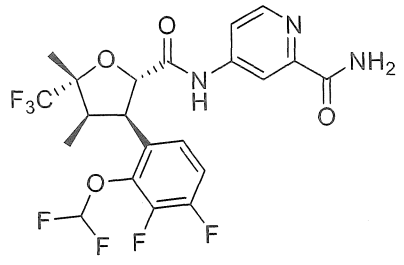
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



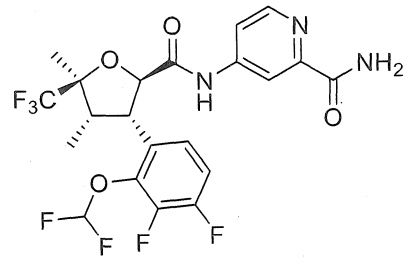
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



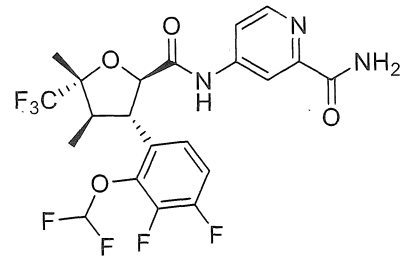
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



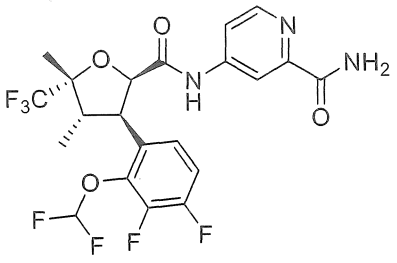
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



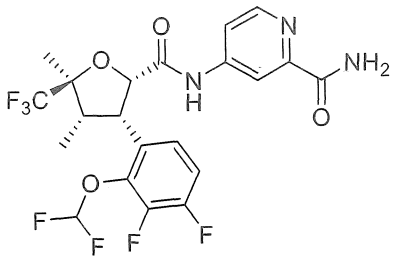
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



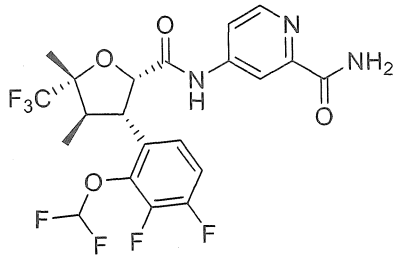
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



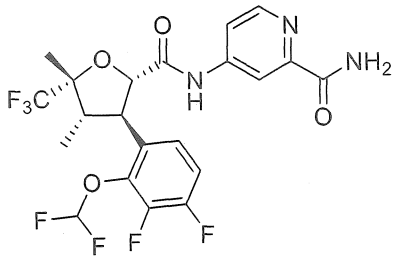
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



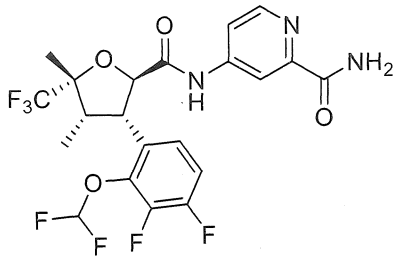
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



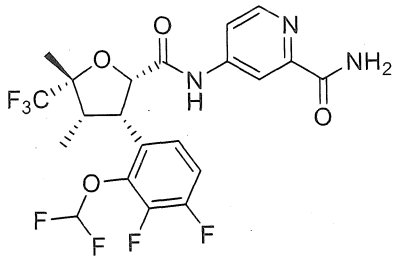
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



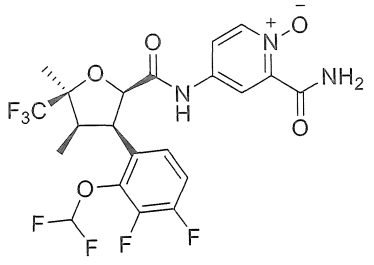
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



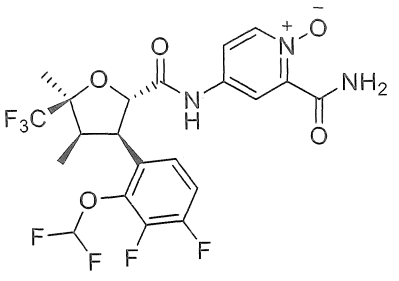
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



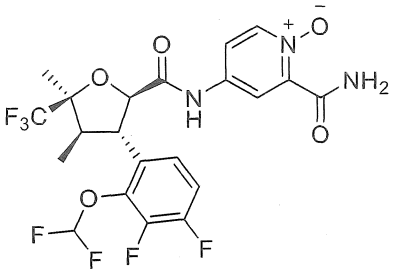
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



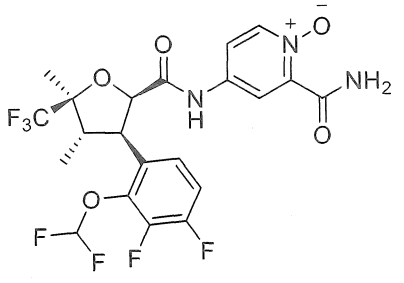
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



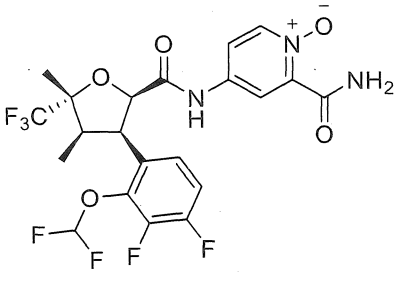
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



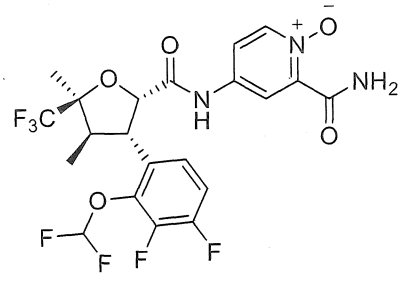
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



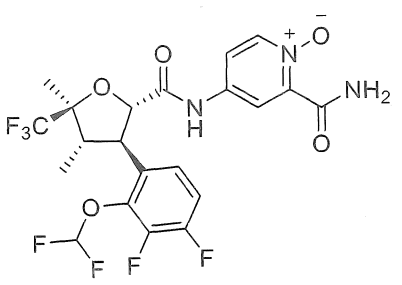
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



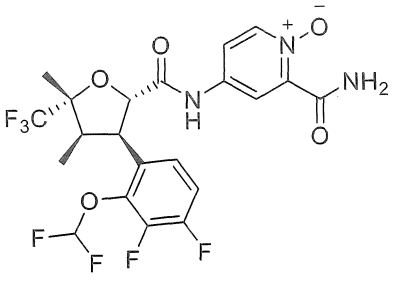
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



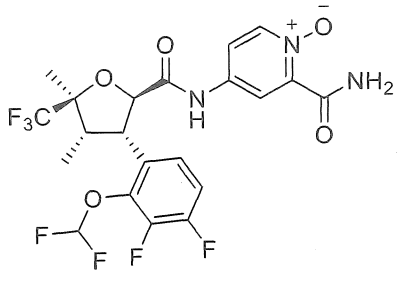
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



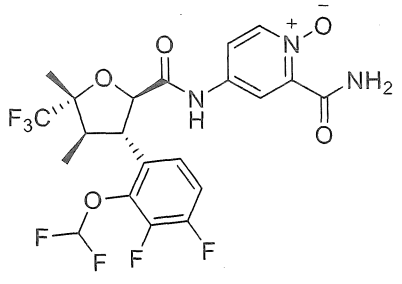
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



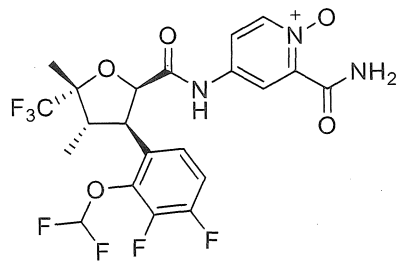
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



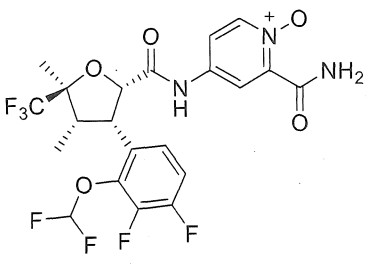
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



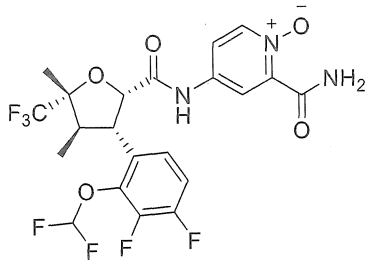
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



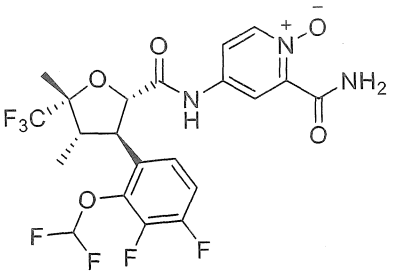
2-carbamoyl-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



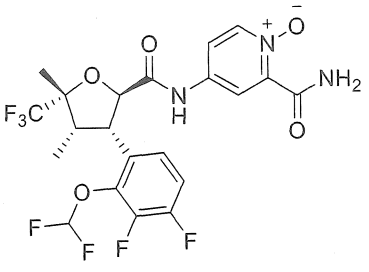
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



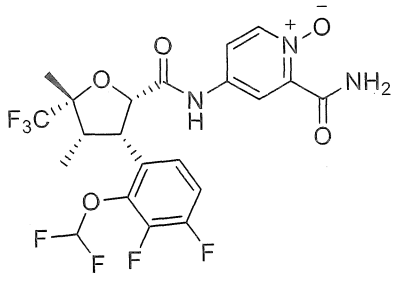
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



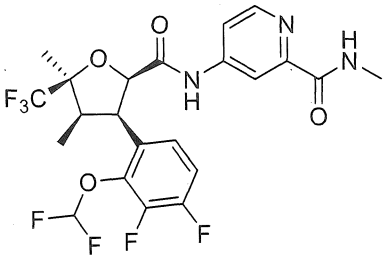
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



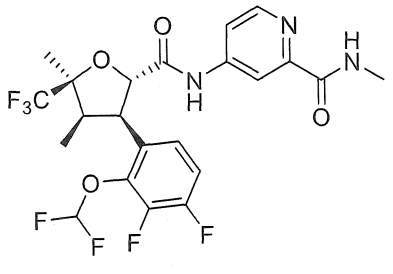
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



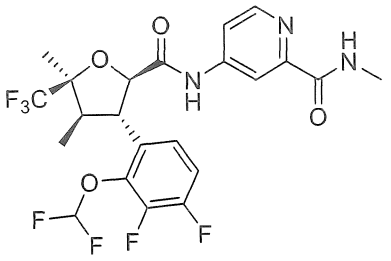
2-carbamoyl-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



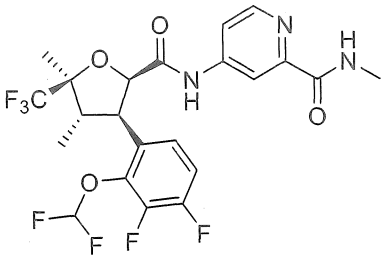
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



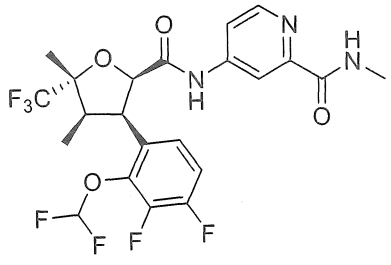
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



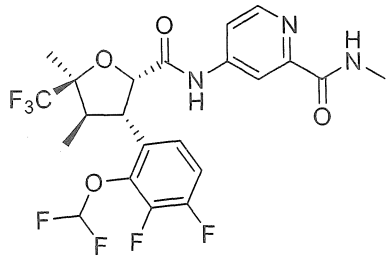
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



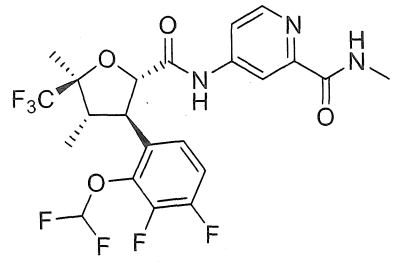
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



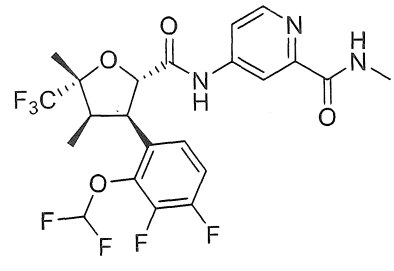
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



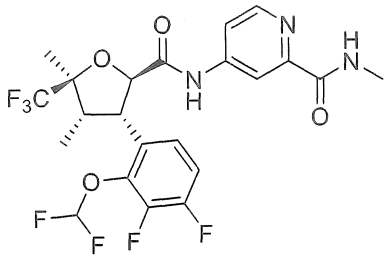
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



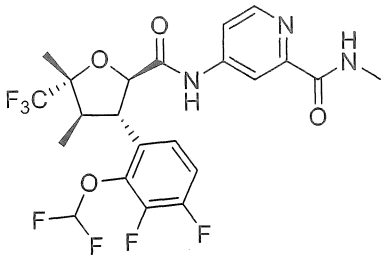
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



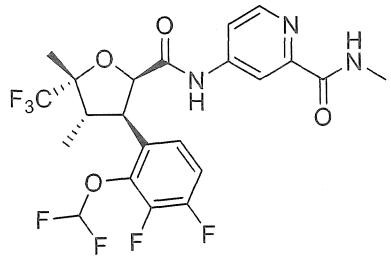
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



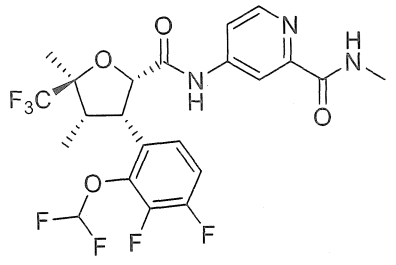
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



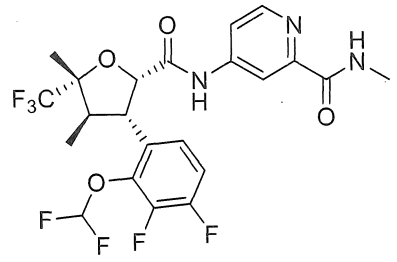
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



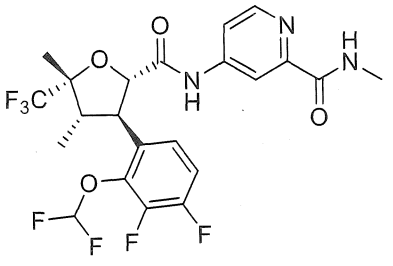
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



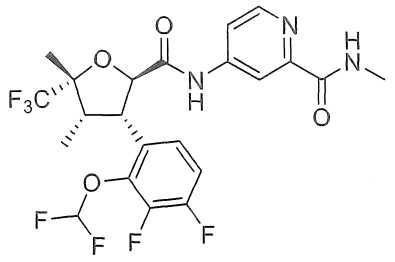
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



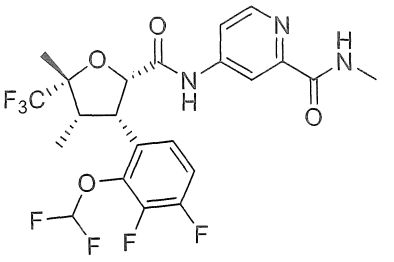
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



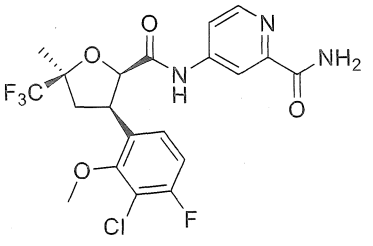
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



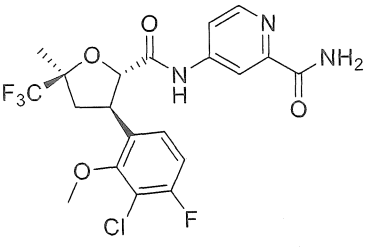
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



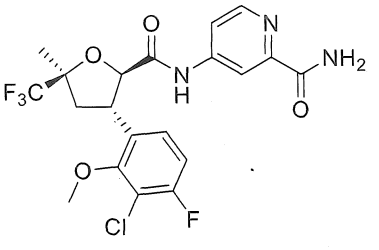
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



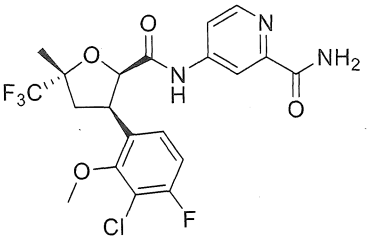
4-((2R,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



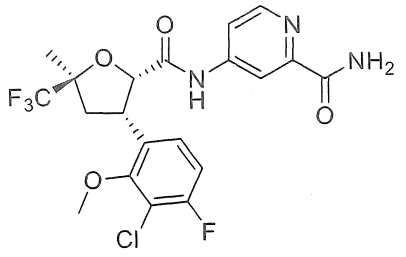
4-((2S,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



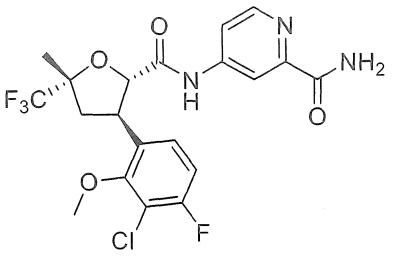
4-((2R,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



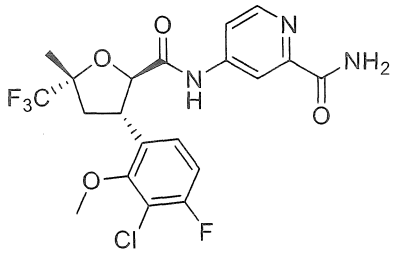
4-((2R,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



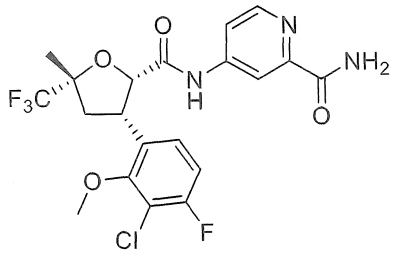
4-((2S,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



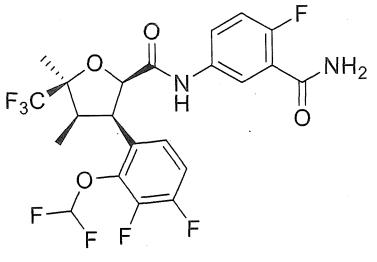
4-((2S,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



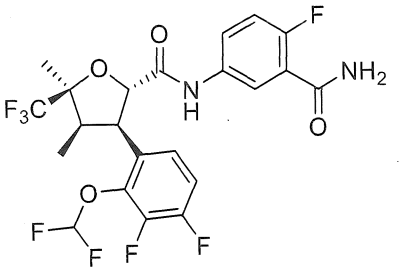
4-((2R,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



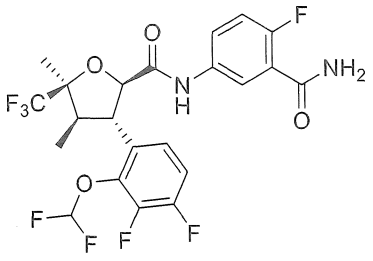
4-((2S,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

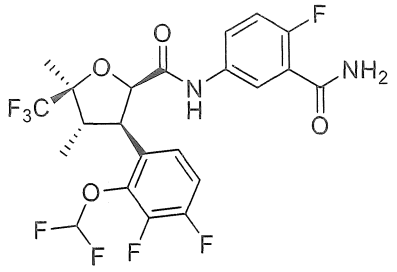


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

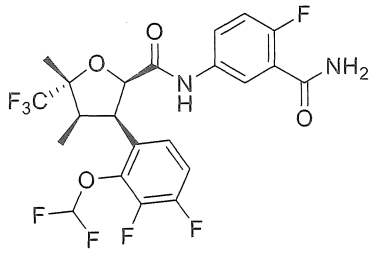


(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

,

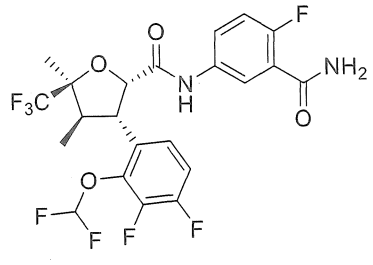


(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

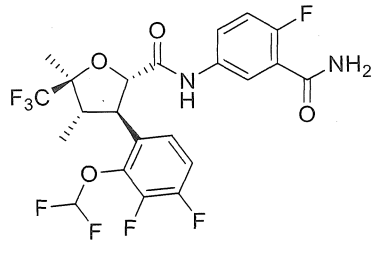


(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

,

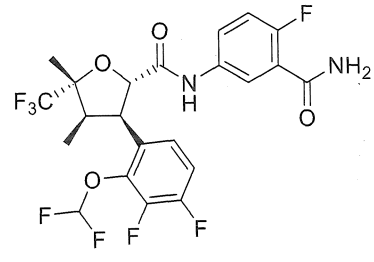


(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

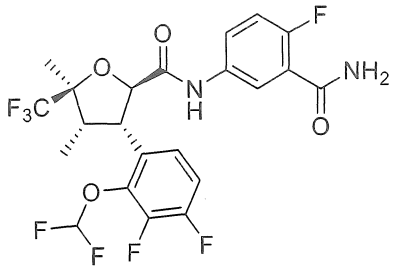


(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

,

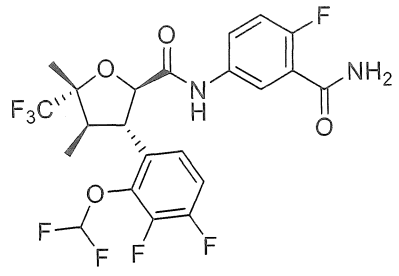


(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

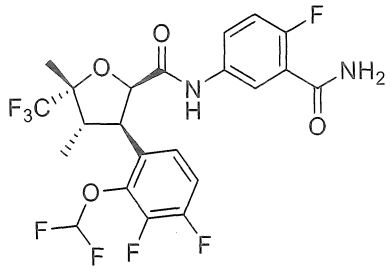


(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

,

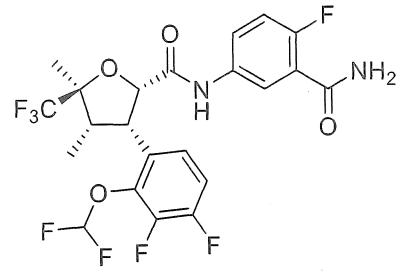


(2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

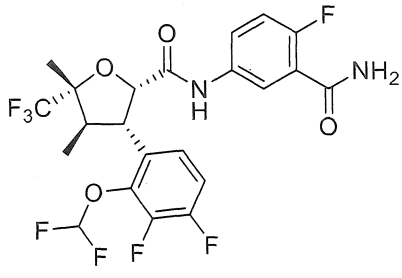


(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

,

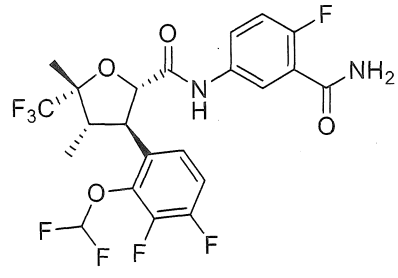


(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

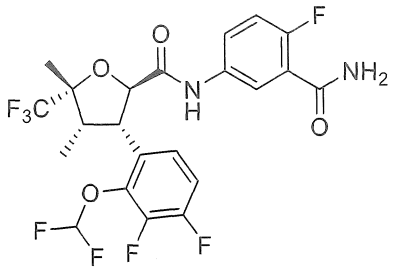


(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

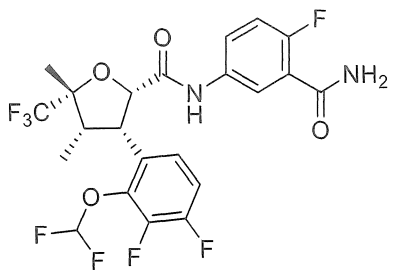
,



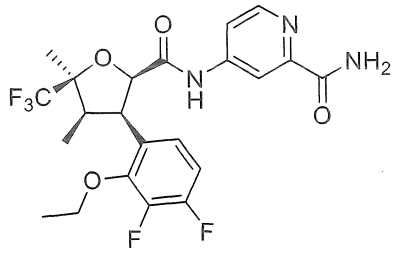
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



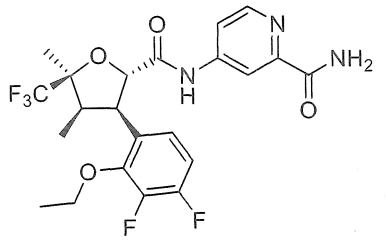
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



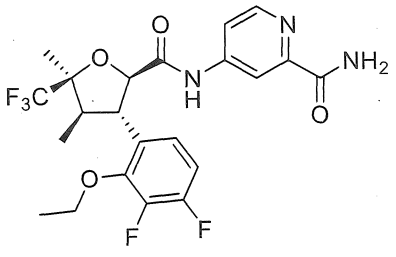
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



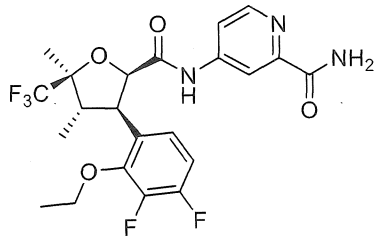
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



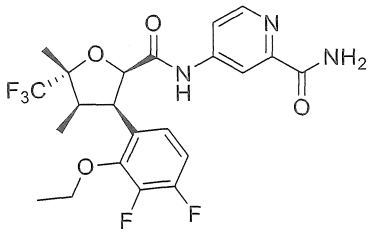
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



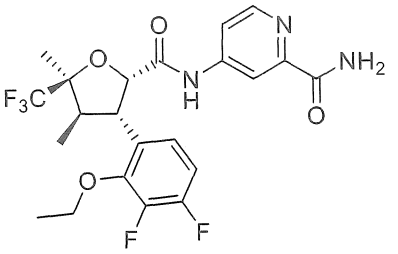
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



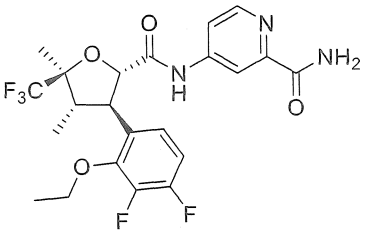
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



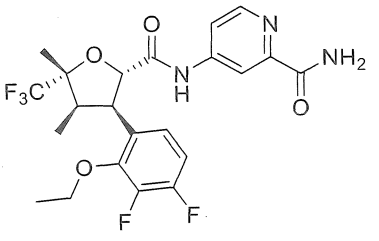
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



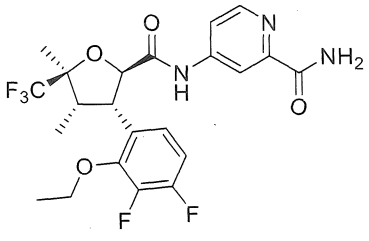
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



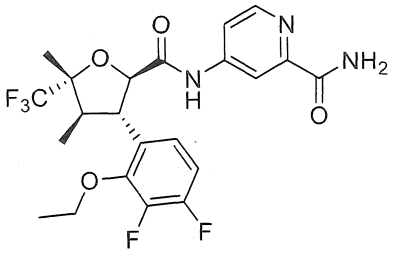
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



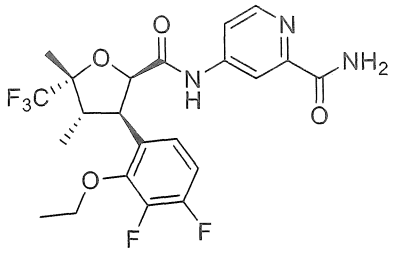
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



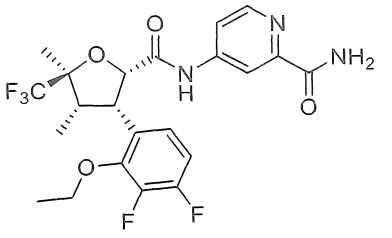
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



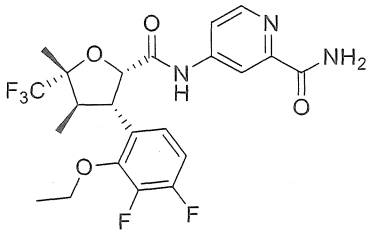
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



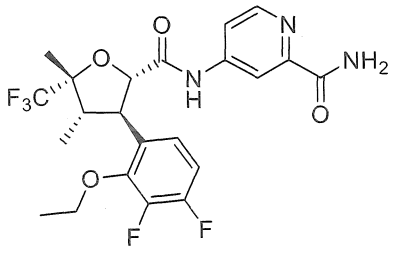
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



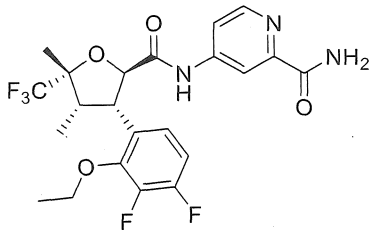
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



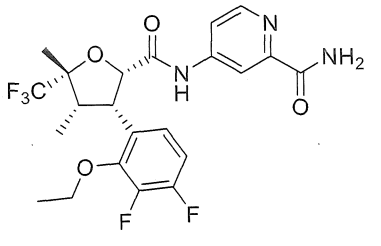
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



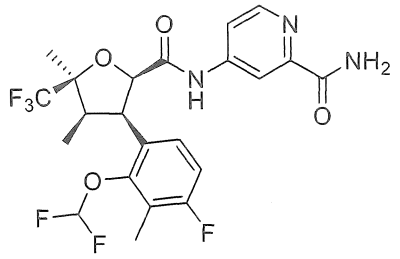
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



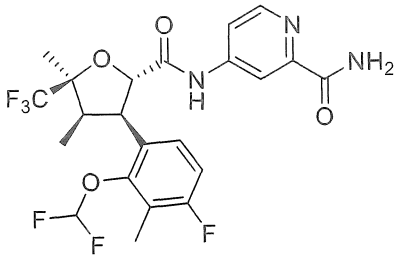
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



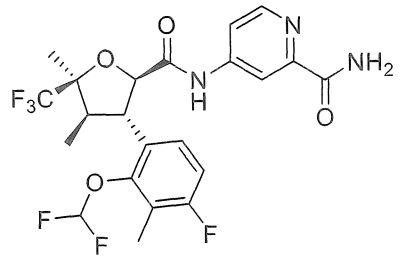
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



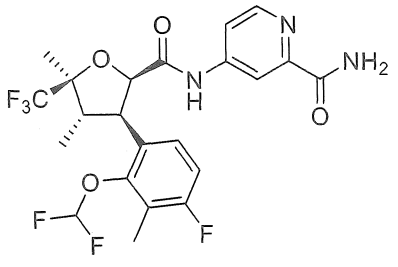
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



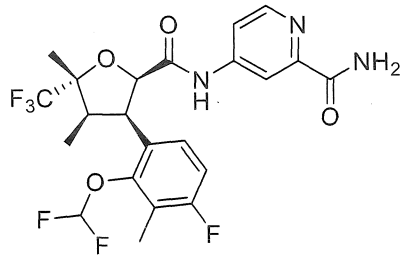
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



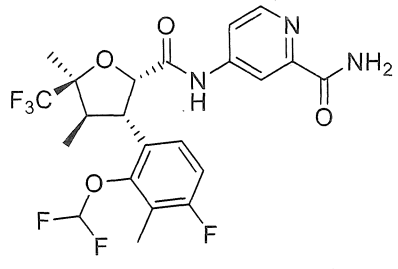
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



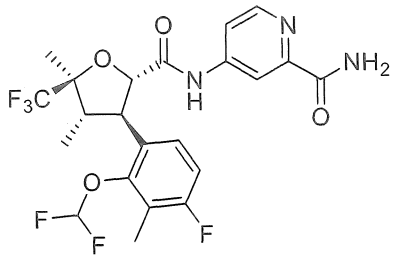
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



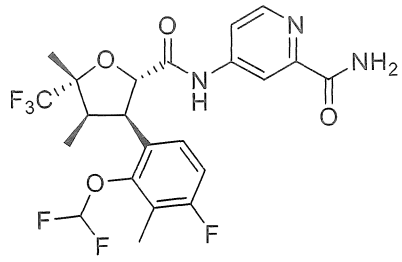
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



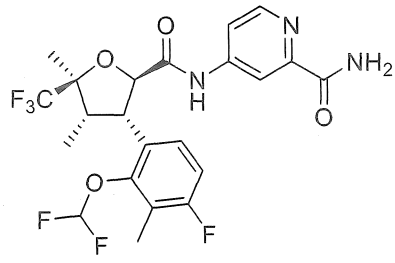
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



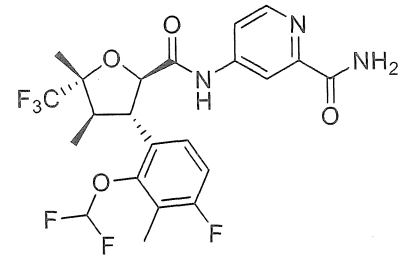
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



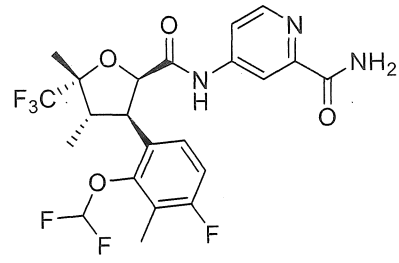
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



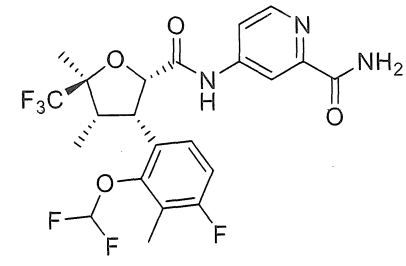
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



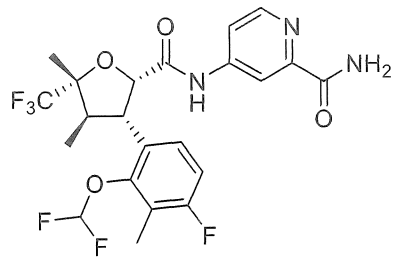
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



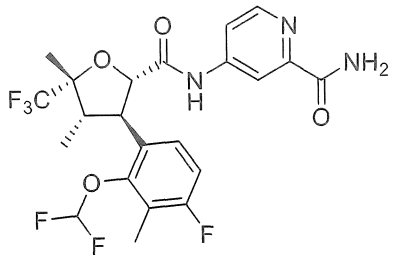
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



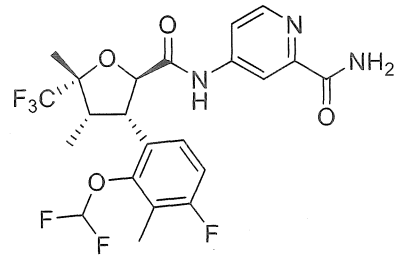
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



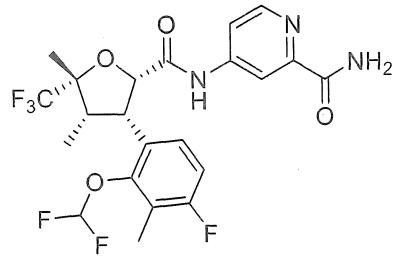
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



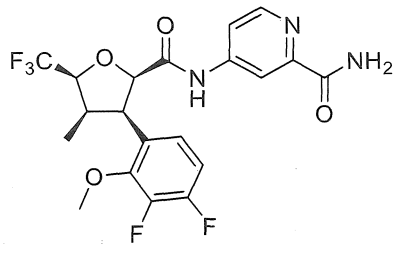
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



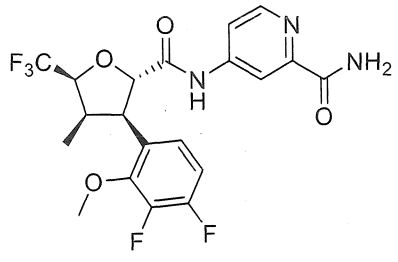
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



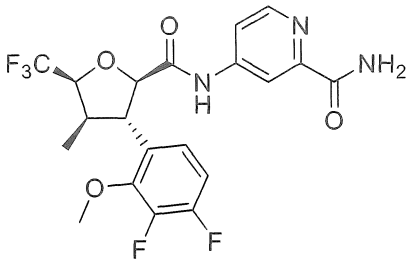
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flo-3-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



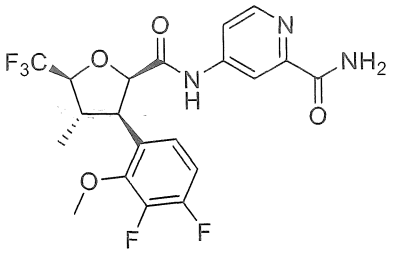
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



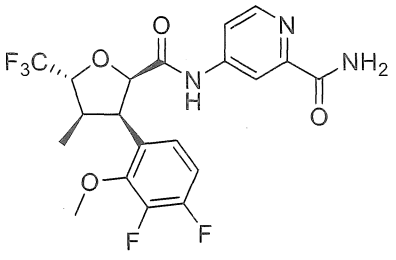
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



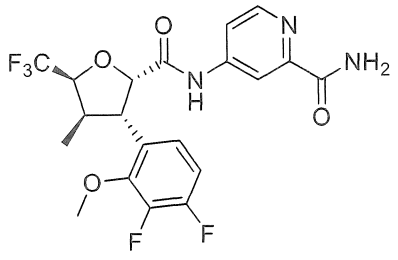
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



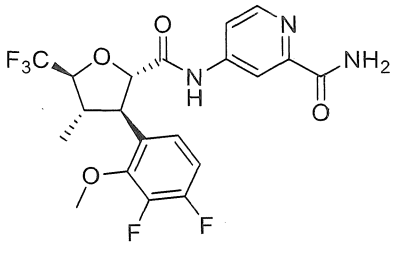
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



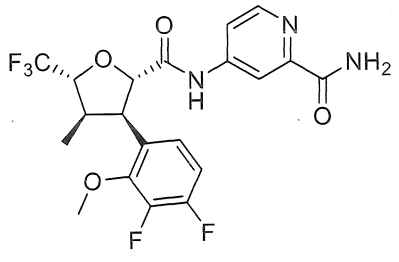
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



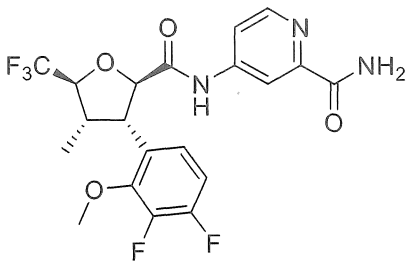
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



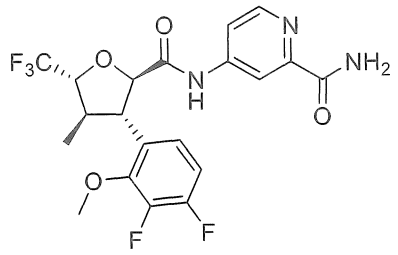
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



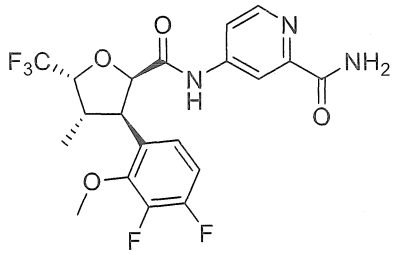
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



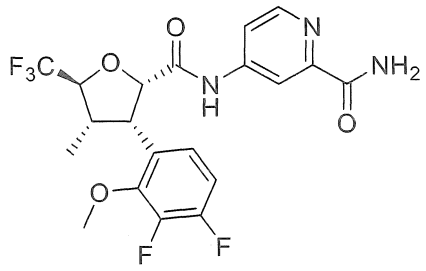
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



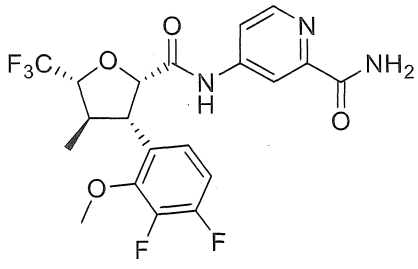
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



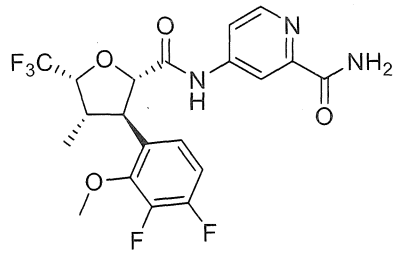
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



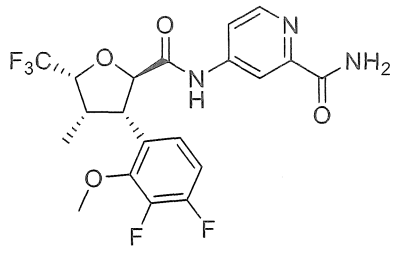
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



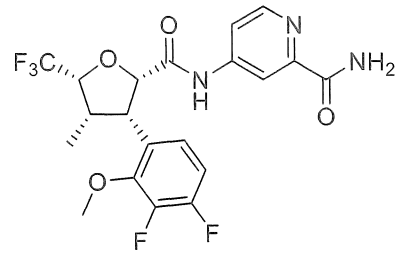
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



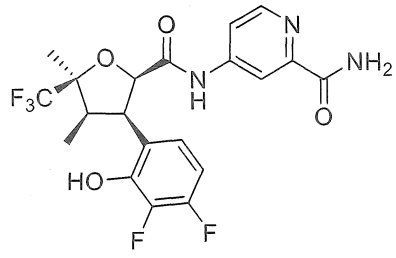
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



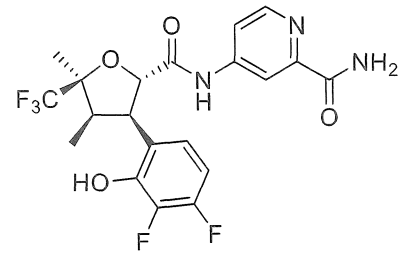
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



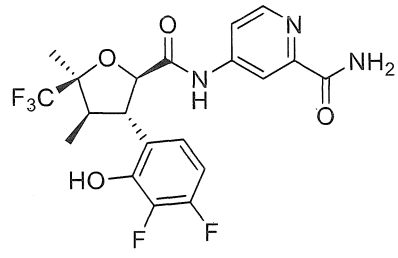
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



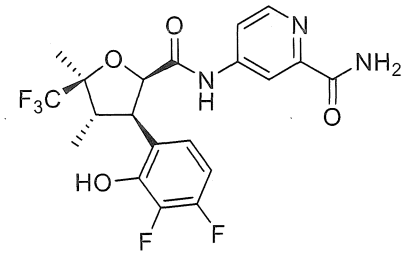
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



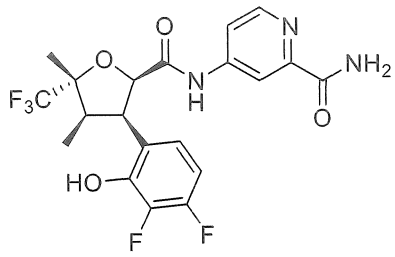
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



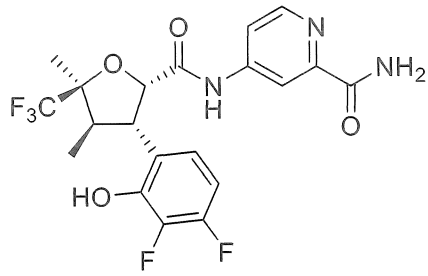
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



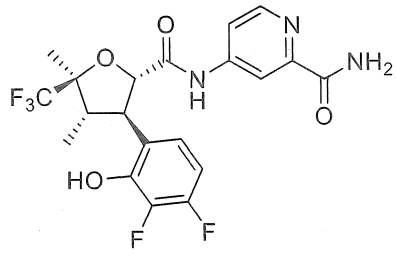
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



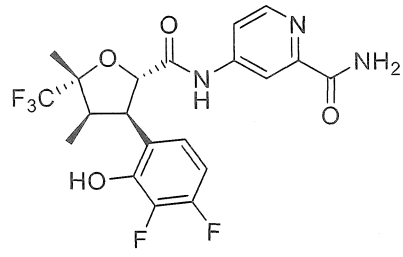
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



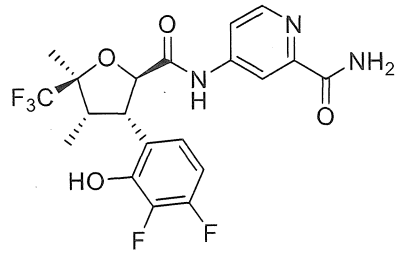
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



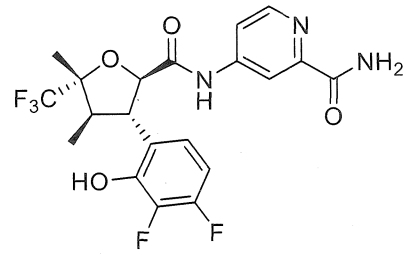
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



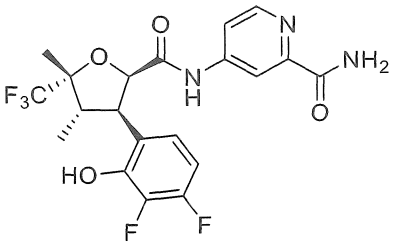
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



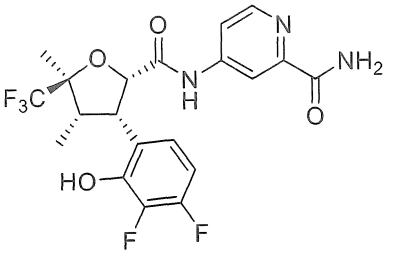
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



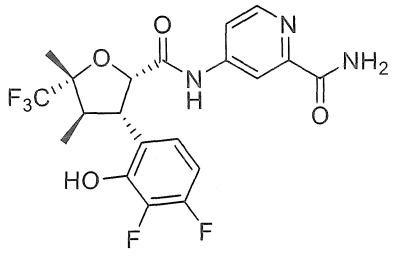
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



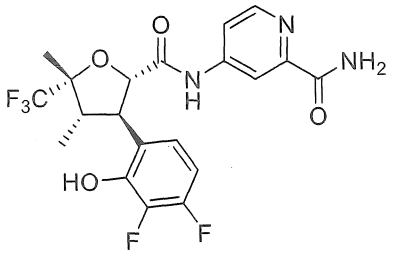
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



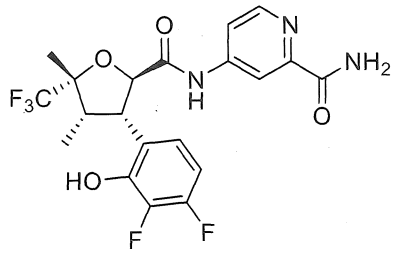
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



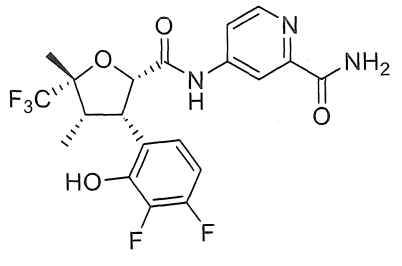
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

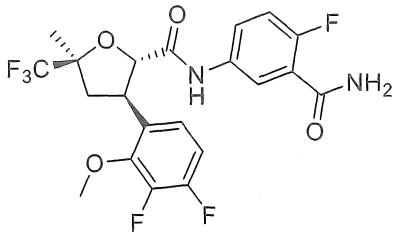


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit , hoặc



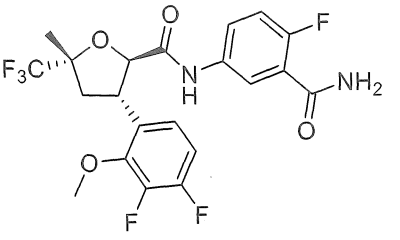
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit.

39. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ

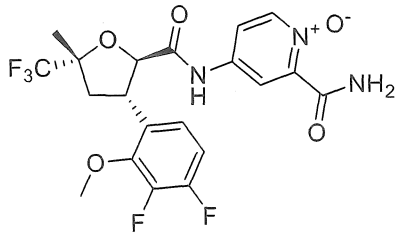


(2S,3R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

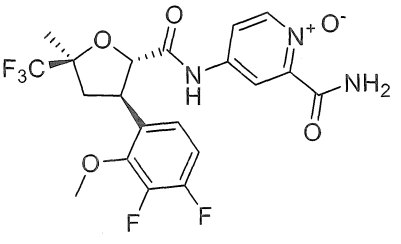
,



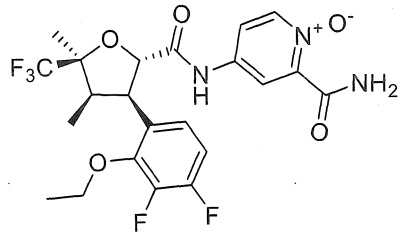
(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



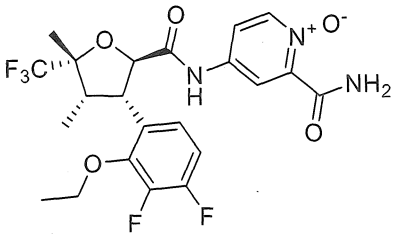
2-carbamoyl-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



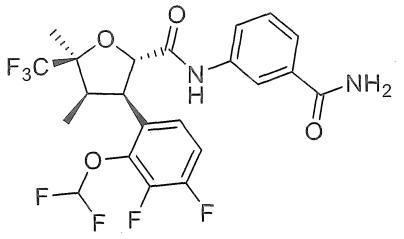
2-carbamoyl-4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



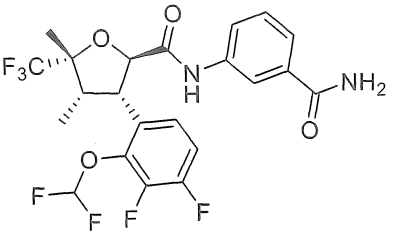
2-carbamoyl-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



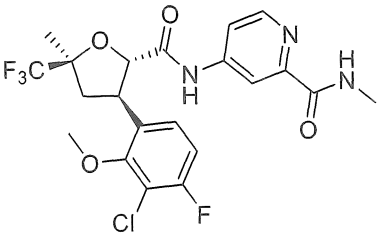
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



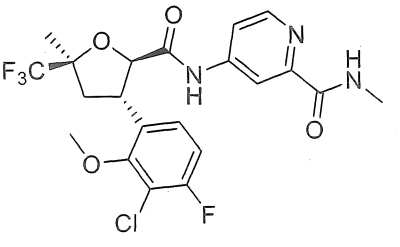
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



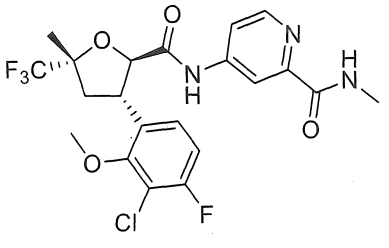
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



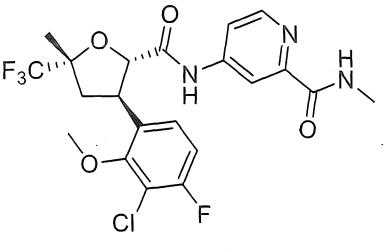
4-((2S,3R,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



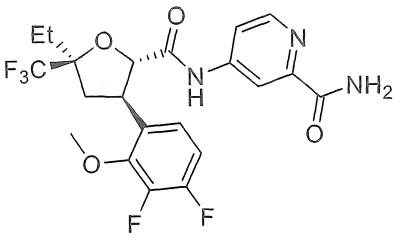
4-((2R,3S,5S)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



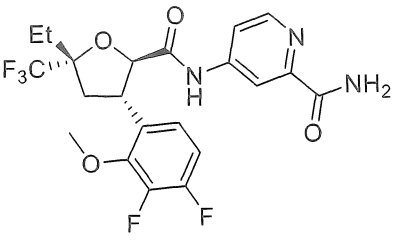
4-((2R,3S,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



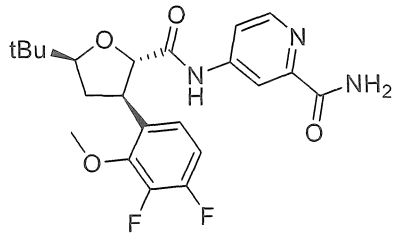
4-((2S,3R,5R)-3-(3-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



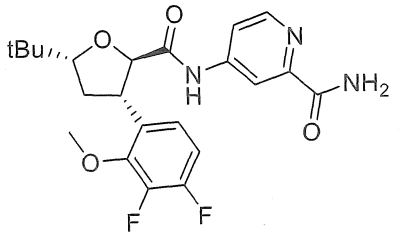
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



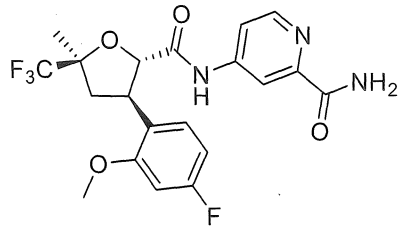
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



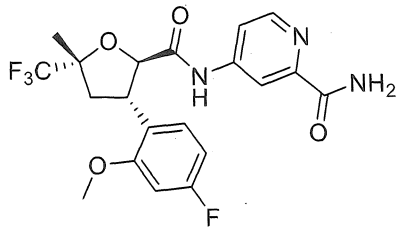
4-((2S,3R,5S)-5-(tert-butyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



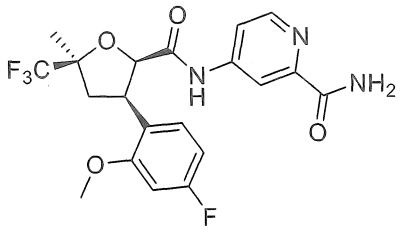
4-((2R,3S,5R)-5-(tert-butyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



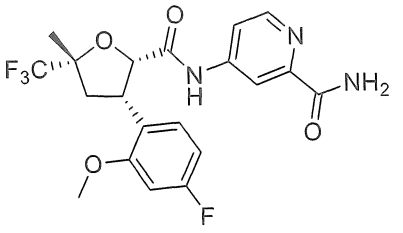
4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



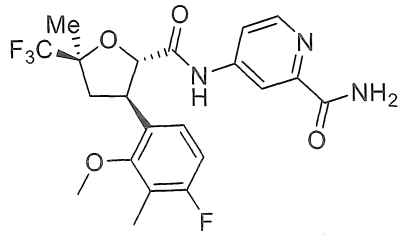
4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



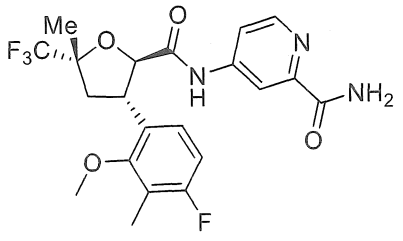
4-((2R,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



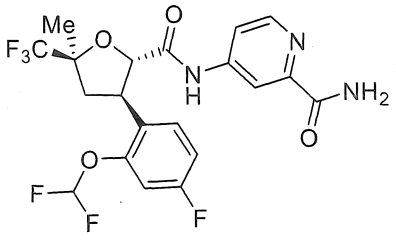
4-((2S,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



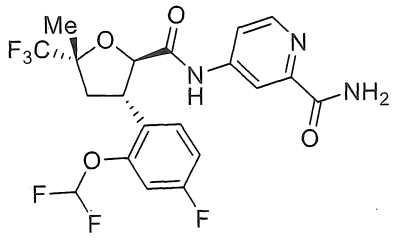
4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



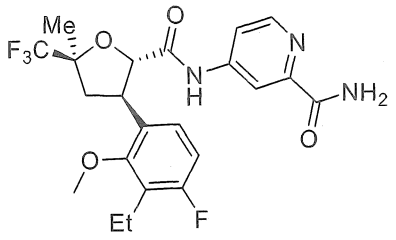
4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



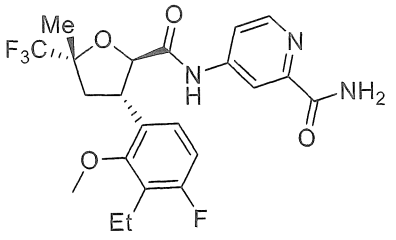
4-((2S,3R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



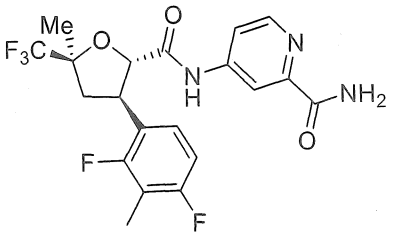
4-((2R,3S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



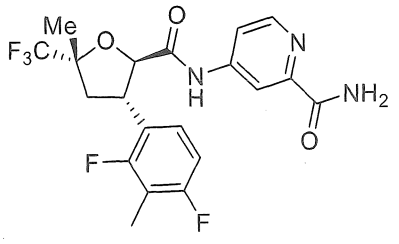
4-((2S,3R,5S)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



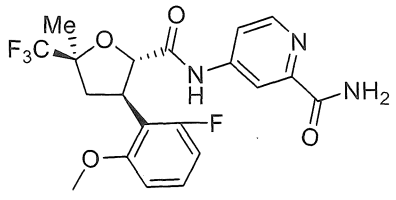
4-((2R,3S,5R)-3-(3-etyl-4-flo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



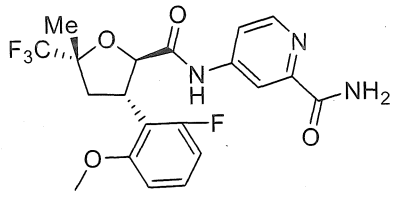
4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



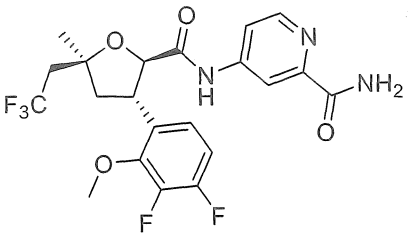
4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



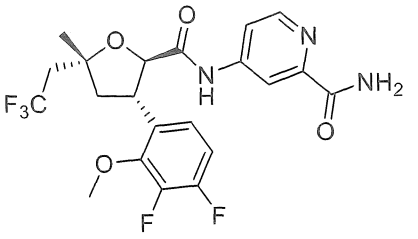
4-((2S,3R,5S)-3-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



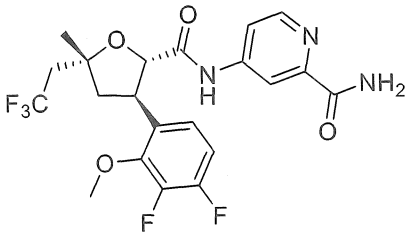
4-((2R,3S,5R)-3-(2-flo-6-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



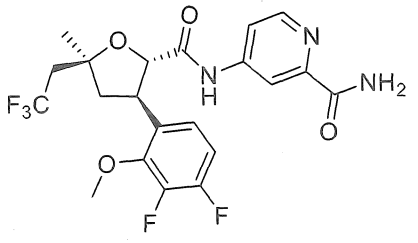
4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



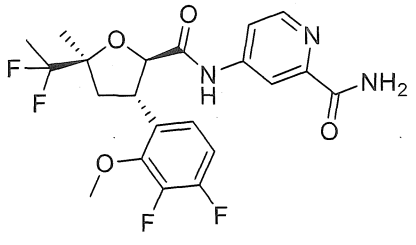
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



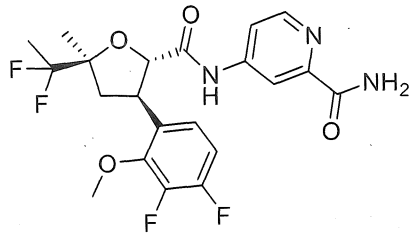
4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



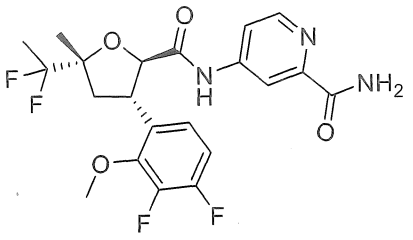
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



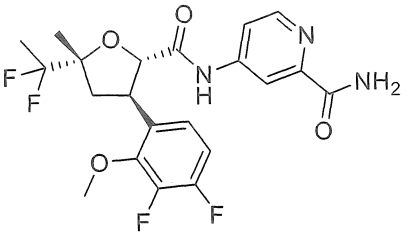
4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



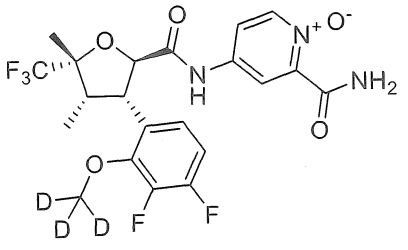
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



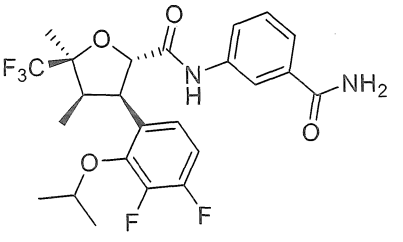
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



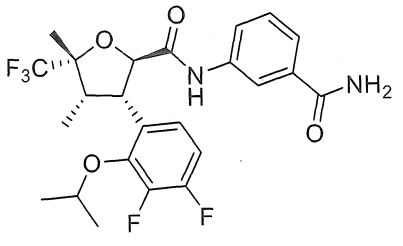
4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(1,1-difloetyl)-5-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



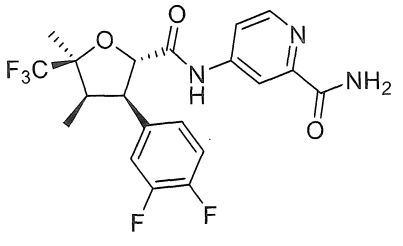
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-(metoxy-d_3)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



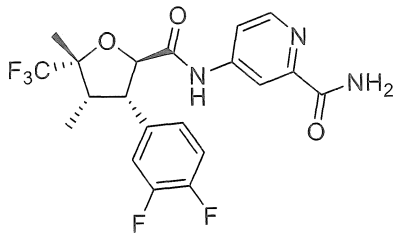
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



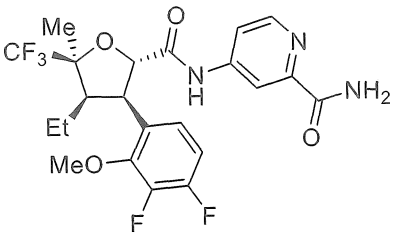
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-(3,4-diflo-2-isopropoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



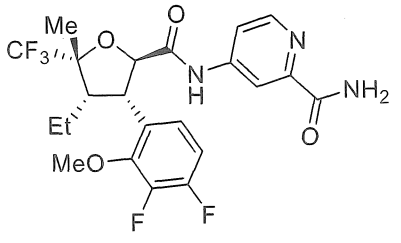
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



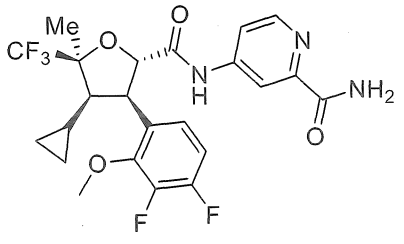
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



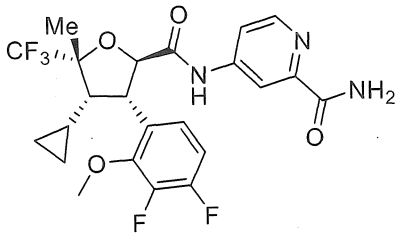
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



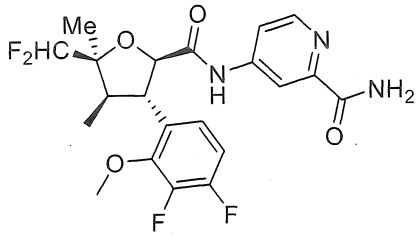
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



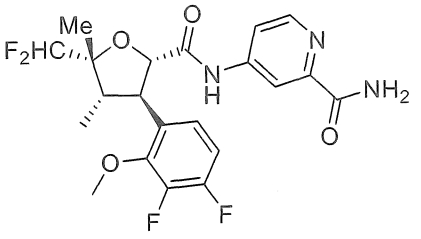
4-((2S,3R,4R,5S)-4-cyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



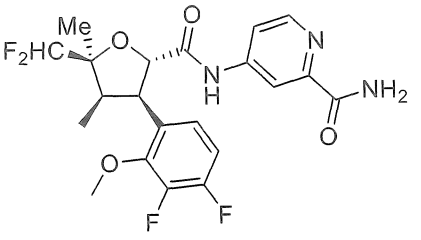
4-((2R,3S,4S,5R)-4-cyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



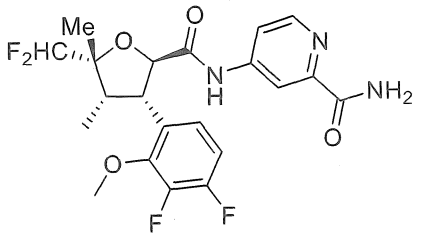
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



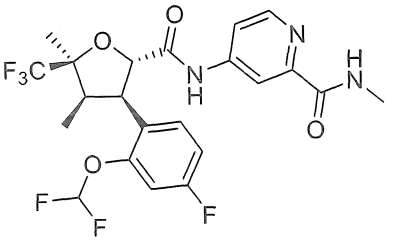
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



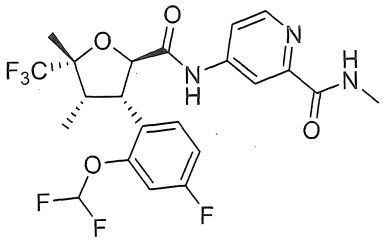
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



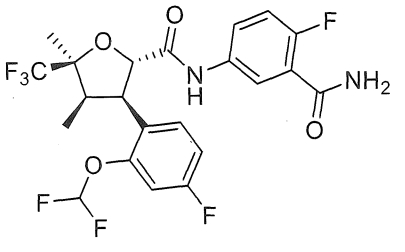
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



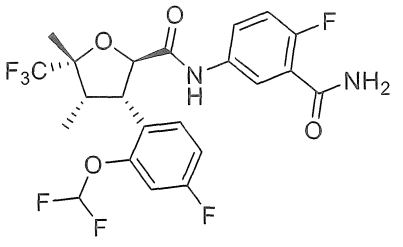
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-N-metylpicolinamit ,

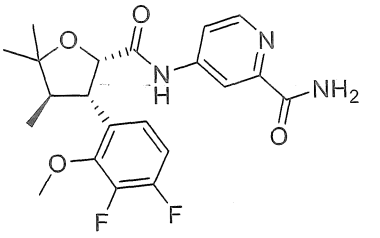


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,

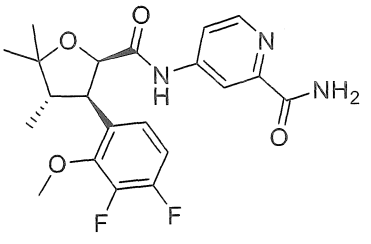


(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(2-(diflometoxy)-4-flophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

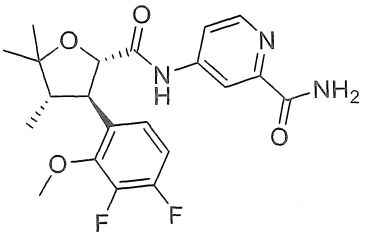
,



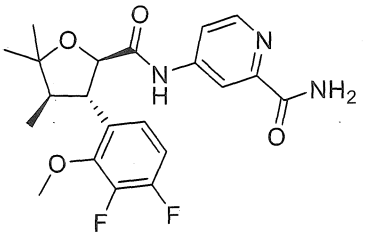
4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



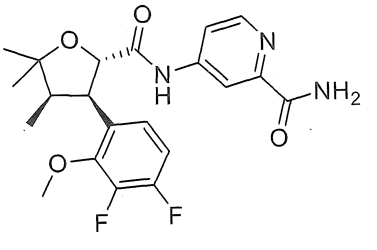
4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



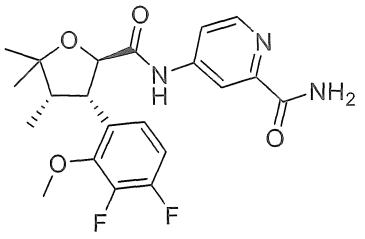
4-((2S,3R,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



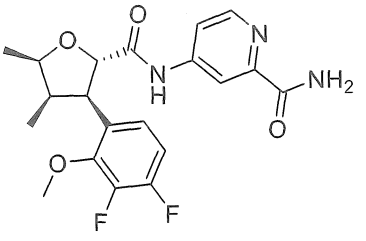
4-((2R,3S,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



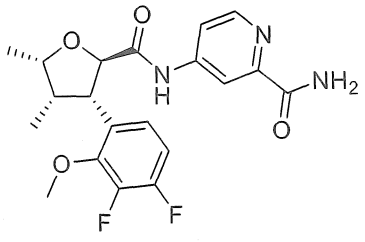
4-((2S,3R,4R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



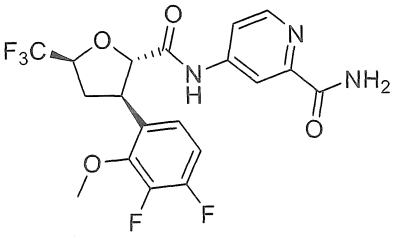
4-((2R,3S,4S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5,5-trimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



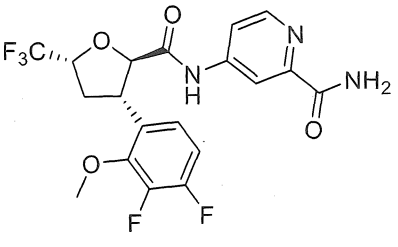
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



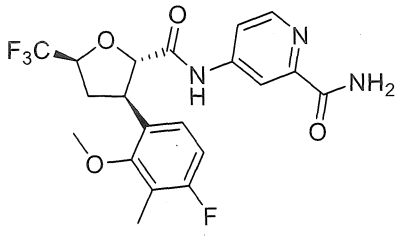
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



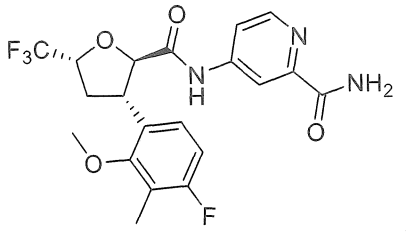
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



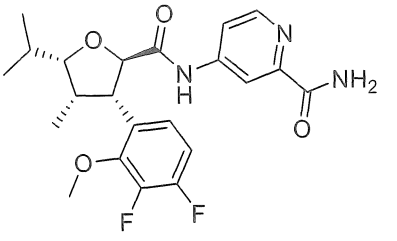
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



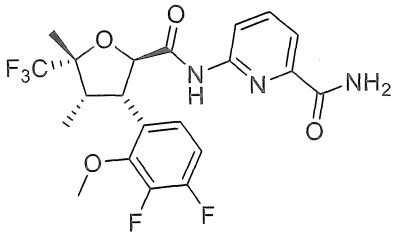
4-((2S,3R,5S)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



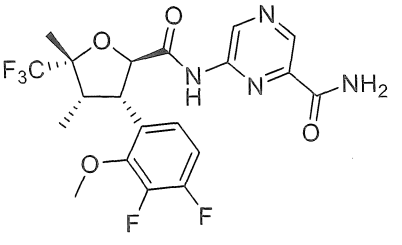
4-((2R,3S,5R)-3-(4-flo-2-metoxy-3-metylphenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



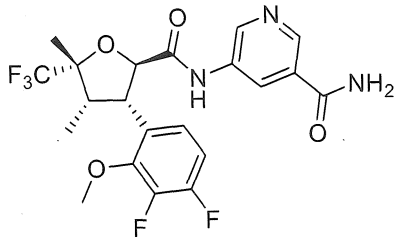
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-5-isopropyl-4-metyltetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



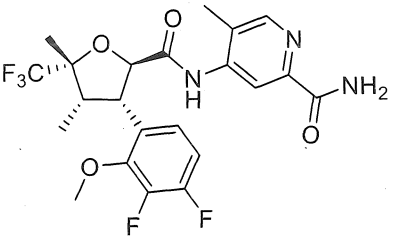
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



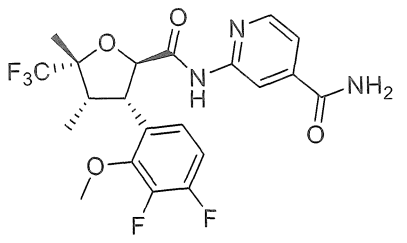
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyrazine-2-carboxamit ,



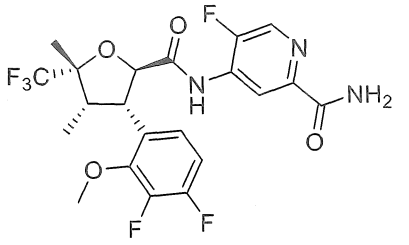
5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)nicotinamit ,



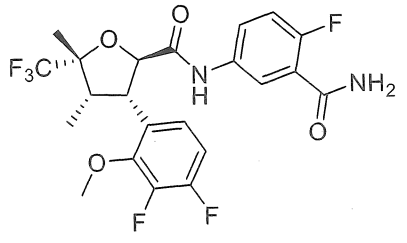
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit ,



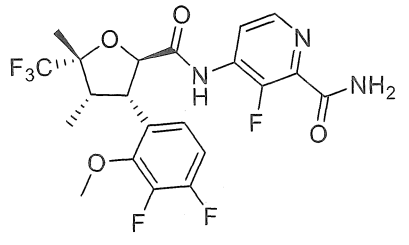
2-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)isonicotinamit ,



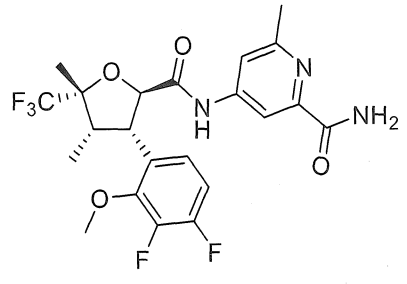
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-flopicolinamit ,



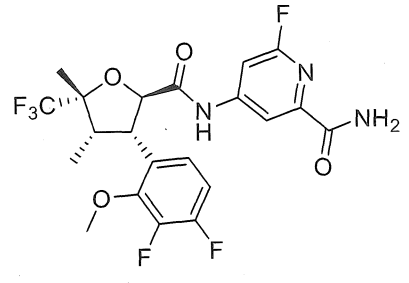
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoyl-4-flophenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit ,



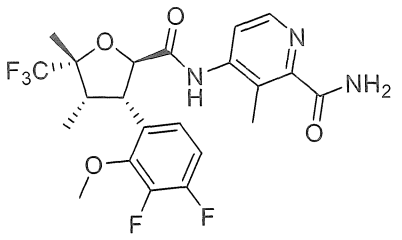
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-3-flopicolinamit ,



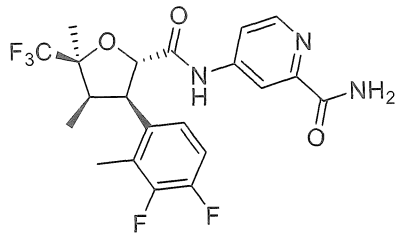
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-6-metylpicolinamit ,



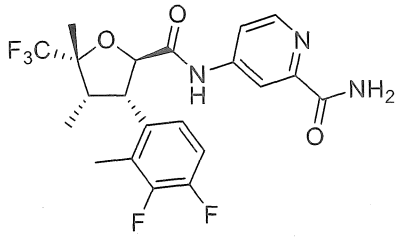
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-6-flopicolinamit ,



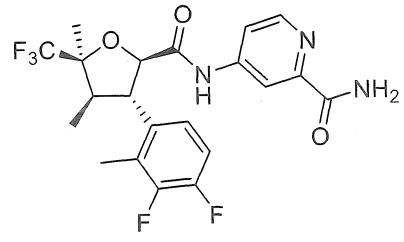
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-3-metylpicolinamit ,



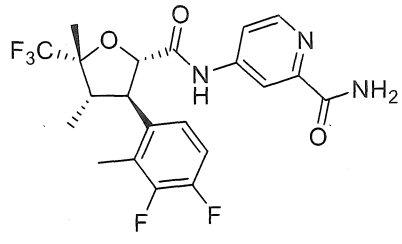
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



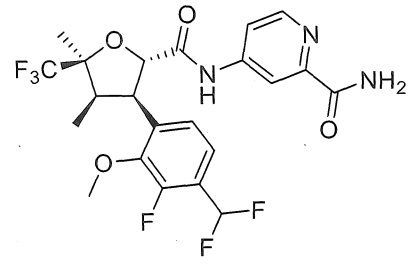
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



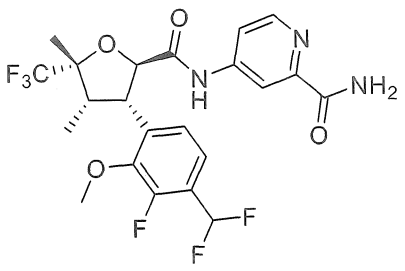
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



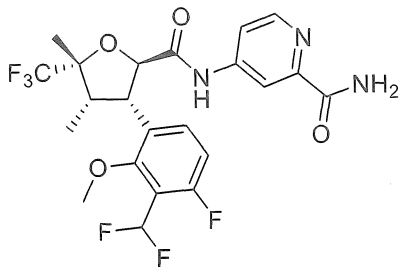
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



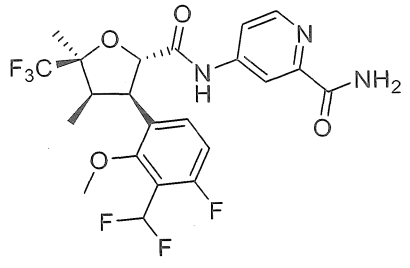
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



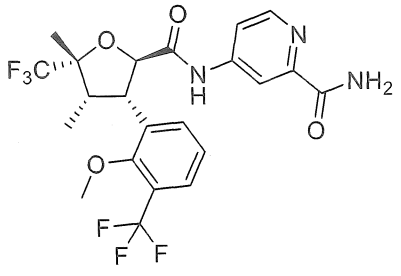
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



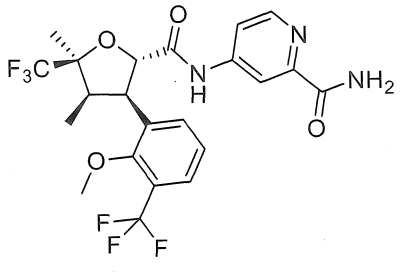
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



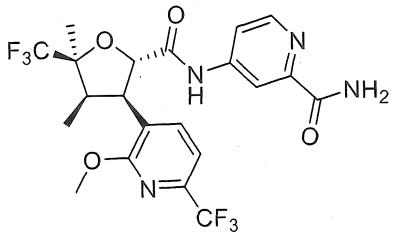
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



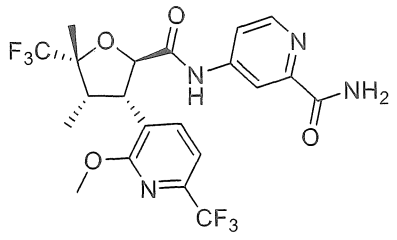
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



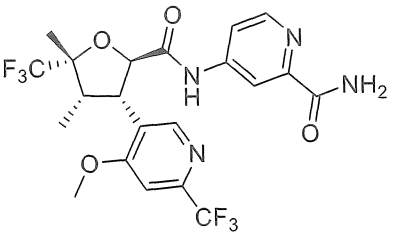
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



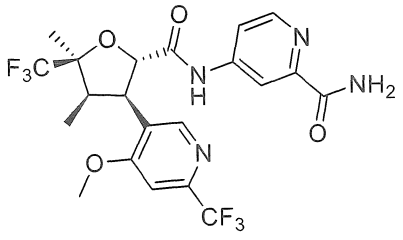
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



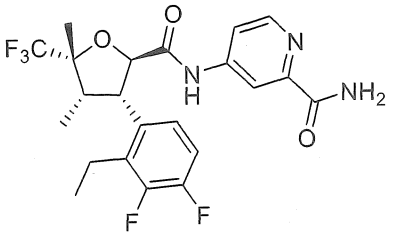
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



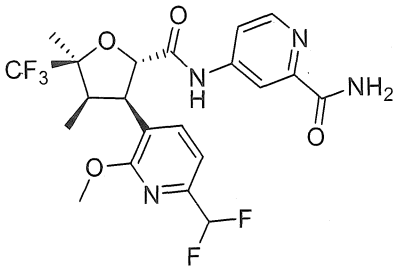
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



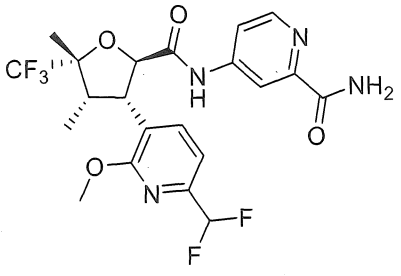
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



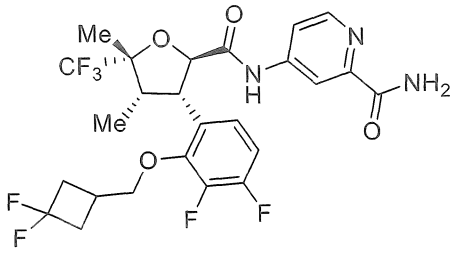
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-etyl-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



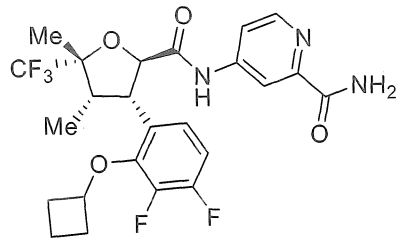
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



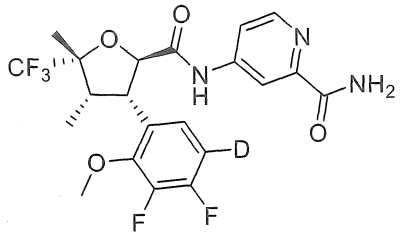
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(diflometyl)-2-metoxypyridin-3-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



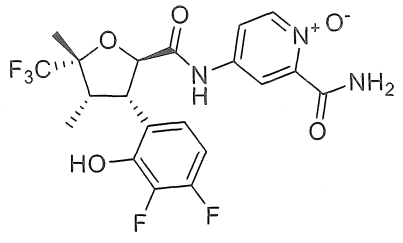
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-diflocyclobutyl)metoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



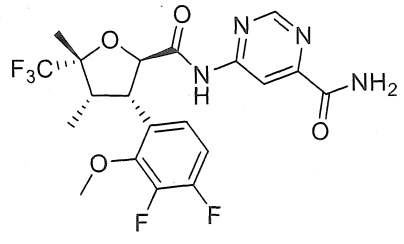
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-cyclobutoxy-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



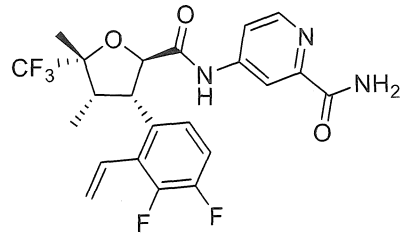
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl-5-d)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



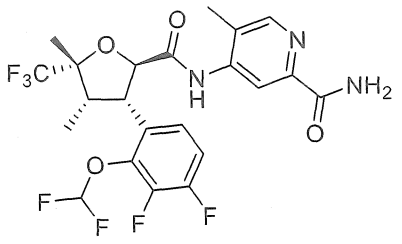
2-carbamoyl-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyridin 1-oxit ,



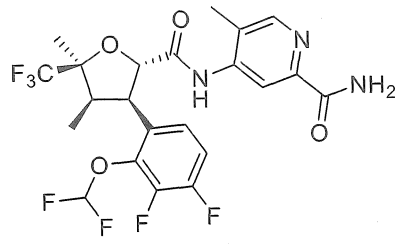
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)pyrimidin-4-carboxamit ,



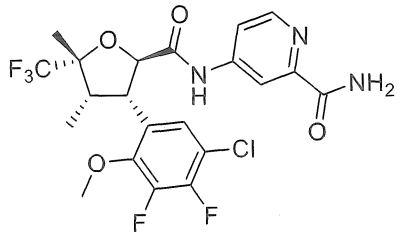
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-vinylphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



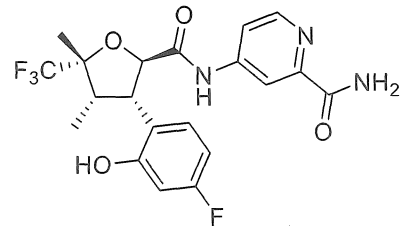
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit ,



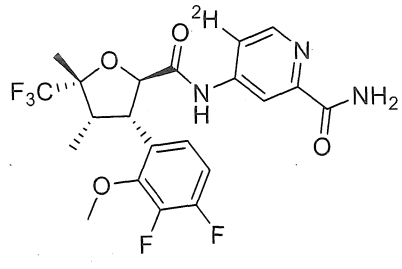
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(diflometoxy)-3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)-5-metylpicolinamit ,



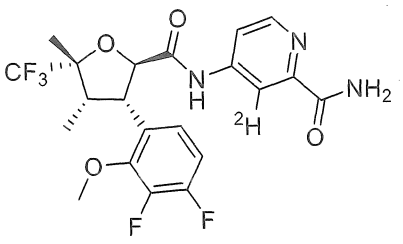
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



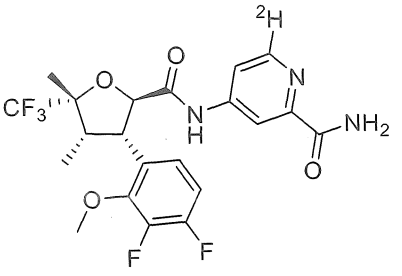
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-flo-2-hydroxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



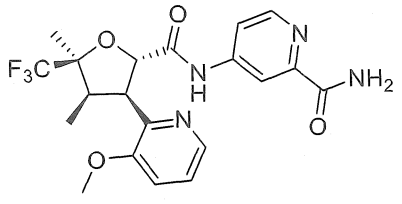
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-5-d ,



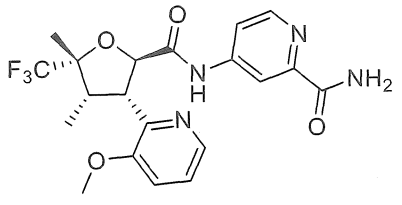
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-3-d ,



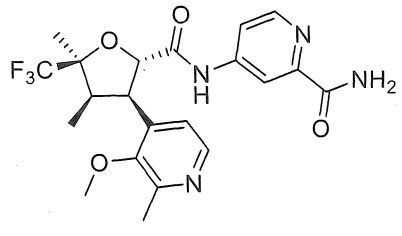
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-diflo-2-metoxyphenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit-6-d ,



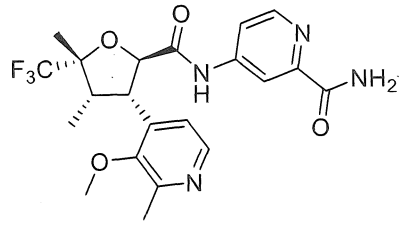
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-metoxypyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-metoxypyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-metoxy-2-metylpyridin-4-yl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamido)picolinamit ,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-,(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(diflometyl)-4-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoylphenyl)-3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxy-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-diflo-2-(triđoteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-diflo-2-(trideuteriometoxy)phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-1-oxido-pyridin-1-ium-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-clo-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-N-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-etyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*tert*-butyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-4-flo-phenyl]-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etyl-4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-flo-6-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difloetyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflophenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4-etyl-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-xyclopropyl-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-metyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(diflometyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5,5-trimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-flo-2-metoxy-3-metyl-phenyl)-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-5-isopropyl-4-metyl-tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrazin-2-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-3-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyrimidin-4-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-flo-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoyl-4-flo-phenyl)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đoterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đoterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

5-đoterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-flo-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-6-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-3-metyl-pyridin-2-carboxamit,

3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đoterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

3-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

6-đơterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflo-2-metyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(diflometyl)-3-flo-2-metoxy-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl] amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxy-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(diflometyl)-2-metoxy-3-pyridyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxy-2-metyl-4-pyridyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(xyclobutoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đoterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-đơterio-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-diflo-2-vinyl-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(diflometoxy)-3,4-diflo-phenyl]-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]-5-metyl-pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-clo-3,4-diflo-2-metoxy-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

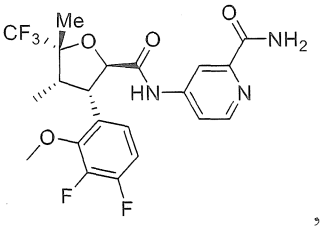
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit,

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit, hoặc

4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etyl-3,4-diflo-phenyl)-4,5-dimetyl-5-(triflometyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl]amino]pyridin-2-carboxamit.

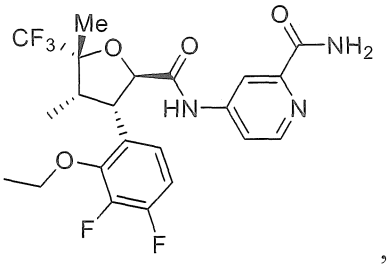
40. Hợp chất có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó.

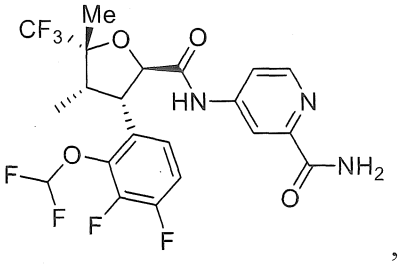
41. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó.

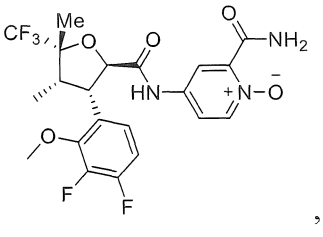
42. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó.

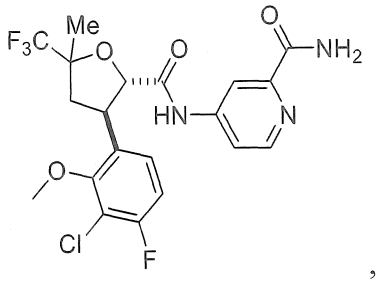
43. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó.

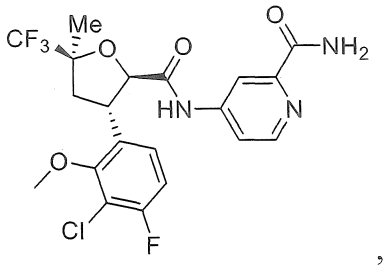
44. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ ba khi hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC bất đối xứng bằng cách sử dụng cột (R,R)-WHELK-O®1 25 cm x 21,2 mm (5 µm silica được cải biến 1-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren).

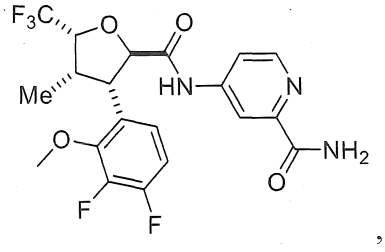
45. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



,

hoặc muối dược dụng của nó.

46. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



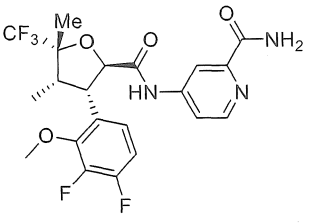
,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang raxemic được tách bằng SFC bất đối xưng bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK® AS-H 25 cm x 10 mm (amyloza tris-[(S)-α-metylbenzylcarbamat] được phủ lên 5 µm silica).

47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-39, trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

48. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

49. Hợp chất có công thức



trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

50. Hợp chất theo điểm 49, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

51. Hợp chất theo điểm 50, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

52. Hợp chất theo điểm 51, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,9, 13,9, 15,7, và 19,0.

53. Hợp chất theo điểm 51 hoặc 52, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 186 °C với pic ở 187 °C.

54. Hợp chất theo điểm 50, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng B.

55. Hợp chất theo điểm 54, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, và 20,3.

56. Hợp chất theo điểm 54 hoặc 55, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0, và 13,1 ppm hoặc phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -137,1 và -152,8 ppm.

57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 54-56, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có điểm khởi đầu nóng chảy là 182 °C với pic ở 183 °C.

58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 54-57, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi phổ IR có các pic ở 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, và 1122 cm^{-1}.

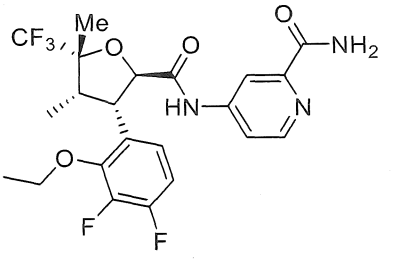
59. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 54-58, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi hệ tinh thể trực thoi, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

60. Hợp chất theo điểm 59, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_12_12_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

61. Hợp chất theo điểm 59 hoặc 60, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; và γ=90°.

62. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 54-61, trong đó Dạng B có được bằng cách hòa tan hợp chất này trong etyl axetat và sau đó kết tinh hợp chất này bằng cách thêm *n*-heptan vào dưới dạng kháng dung môi.

63. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

64. Hợp chất theo điểm 63, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

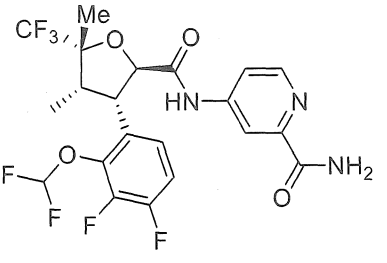
65. Hợp chất theo điểm 64, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

66. Hợp chất theo điểm 65, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể trực thoi, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

67. Hợp chất theo điểm 65 hoặc 66, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian I222, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

68. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 65-67, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=12,0172(5) Å; b=15,6682(6) Å; c=24,1406(11) Å; α=90°; β=90°; và γ=90°.

69. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

70. Hợp chất theo điểm 69, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

71. Hợp chất theo điểm 70, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

72. Hợp chất theo điểm 71, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 10,1, 13,7, 14,1, 16,3, và 20,0.

73. Hợp chất theo điểm 70, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng B.

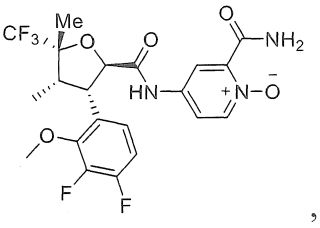
74. Hợp chất theo điểm 73, trong đó Dạng B được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 13,2, 16,1, 20,6, và 21,3.

75. Hợp chất theo điểm 71 hoặc 72, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

76. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 71, 72, và 75, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

77. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 71, 72, 75, và 76, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=12,0863(2) Å; b=7,48310(10) Å; c=23,9904(4) Å; α=90°; β=90,0130(10)°; và γ=90°.

78. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



,

trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

79. Hợp chất theo điểm 78, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

80. Hợp chất theo điểm 79, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

81. Hợp chất theo điểm 80, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 13,7, 15,2, và 18,2.

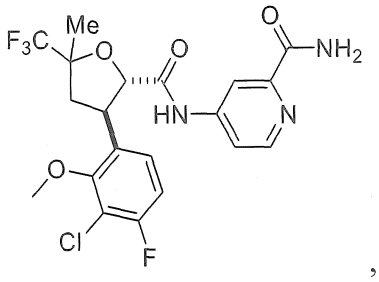
82. Hợp chất theo điểm 80 hoặc 81, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0, và 11,6 ppm hoặc phổ ^{19}F trạng thái rắn NMR có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -74,6, -141,5, và -154,6 ppm.

83. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 80-82, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

84. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 80-83, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

85. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 80-84, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=11,2266(3) Å; b=7,3948(2) Å; c=13,1432(4) Å; α=90°; β=100,3980(1)°; và γ=90°.

86. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



,

trong đó hợp chất này không ở dạng muối, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ ba khi hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang raxemic (epime ở vị trí 5) được tách bằng SFC bất đối xứng sử dụng cột (R,R)-WHELK-O®1 25 cm x 21,2 mm (silica 5 µm được cải biến 1-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4- tetrahydrophenanthren.

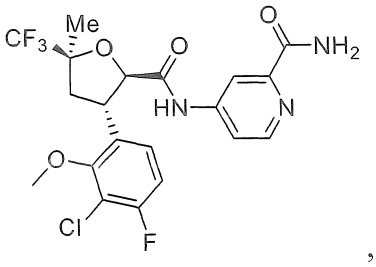
87. Hợp chất theo điểm 86, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

88. Hợp chất theo điểm 87, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

89. Hợp chất theo điểm 88, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 9,2, 10,4, và 15,7.

90. Hợp chất theo điểm 88 hoặc 89, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 167,7, 126,0, 115,9, 43,5, và 20,3 ppm hoặc phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -82,2, -83,1, -111,7, và -114,4 ppm.

91. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



,

trong đó hợp chất này không ở dạng muối.

92. Hợp chất theo điểm 91, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

93. Hợp chất theo điểm 92, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

94. Hợp chất theo điểm 93, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 17,2, 19,3, và 22,3.

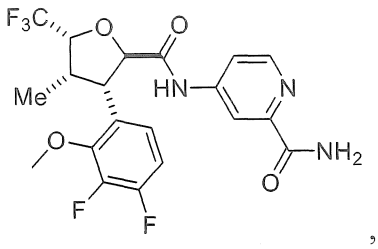
95. Hợp chất theo điểm 93 hoặc 94, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là 171,1, 149,3, 123,3, 41,6, và 20,0 ppm hoặc phổ ^{19}F NMR trạng thái rắn có các pic ở các độ chuyển dịch hóa học là -78,2, -113,5, và -115,1 ppm.

96. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 93-95, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi hệ tinh thể đơn nghiêng, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

97. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 93-96, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi nhóm không gian $P2_1$, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể.

98. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 93-97, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi ô đơn vị, như được xác định bởi phân tích tia X đơn tinh thể, có các kích thước sau đây: a=7,8661(3) Å; b=7,9167(3) Å; c=16,8777(7) Å; α=90°; β=98,487(2)°; và γ=90°.

99. Hợp chất theo điểm 47, trong đó hợp chất này có công thức



trong đó hợp chất này không ở dạng muối, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân rửa giải thứ hai khi hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC bất đối xứng sử dụng cột Chiralpak® AS-H 25 cm x 10 mm (amyloza tris-[(S)-α-metylbenzylcarbamat] được phủ lên silica 5 µm).

100. Hợp chất theo điểm 99, trong đó hợp chất này ở dạng chất rắn tinh thể.

101. Hợp chất theo điểm 100, trong đó dạng chất rắn tinh thể là Dạng A.

102. Hợp chất theo điểm 101, trong đó Dạng A được đặc trưng bởi mẫu XRPD có các nhiễu xạ ở các góc (độ 2 theta ± 0,2) là 6,8, 7,9, và 13,8.

103. Chế phẩm dược bao gồm lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-46, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 47-102 và một hoặc nhiều chất mang hoặc chất dẫn thuốc dược dụng.

104. Chế phẩm dược bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-46, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 47-102 và một hoặc nhiều chất mang hoặc chất dẫn thuốc dược dụng.

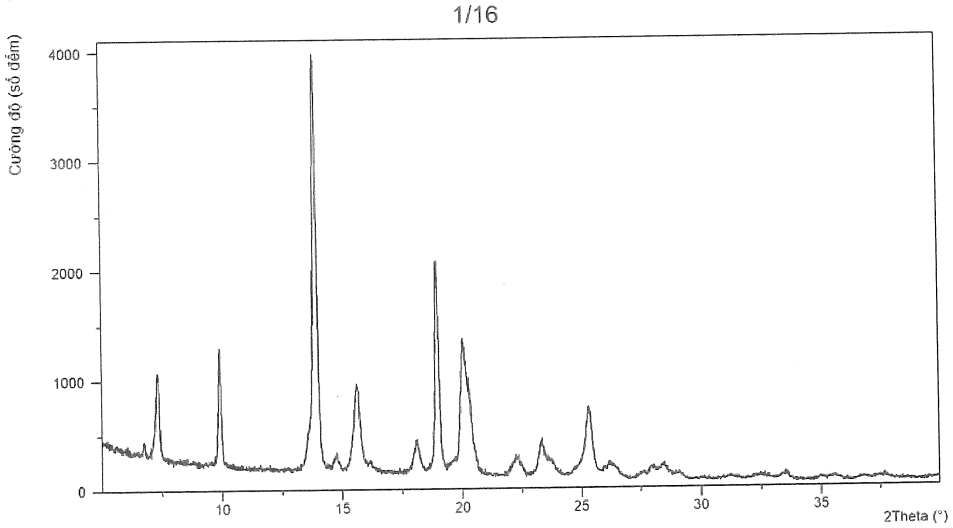

1/16
Cường độ (số đếm)
4000
3000
2000
1000
0
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Fig. 1

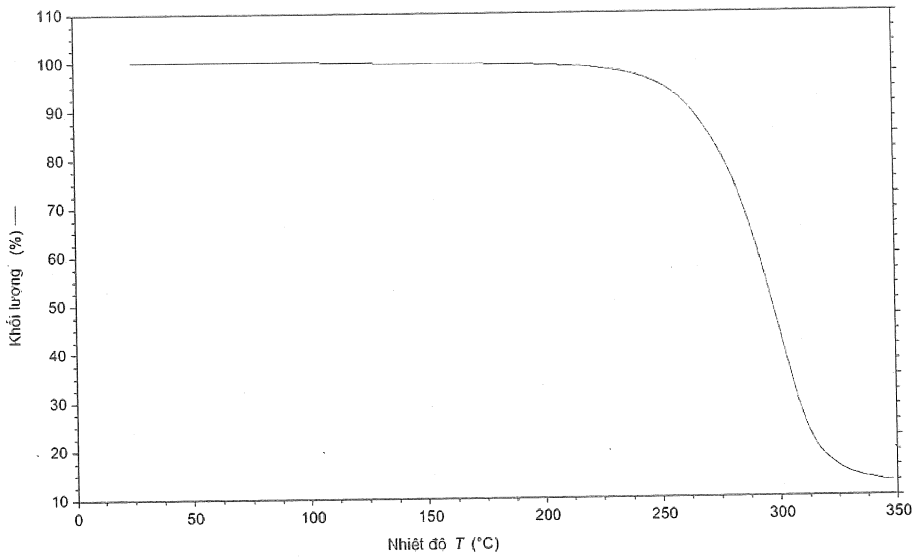

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Khối lượng (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
Nhiệt độ T (°C)

Fig. 2

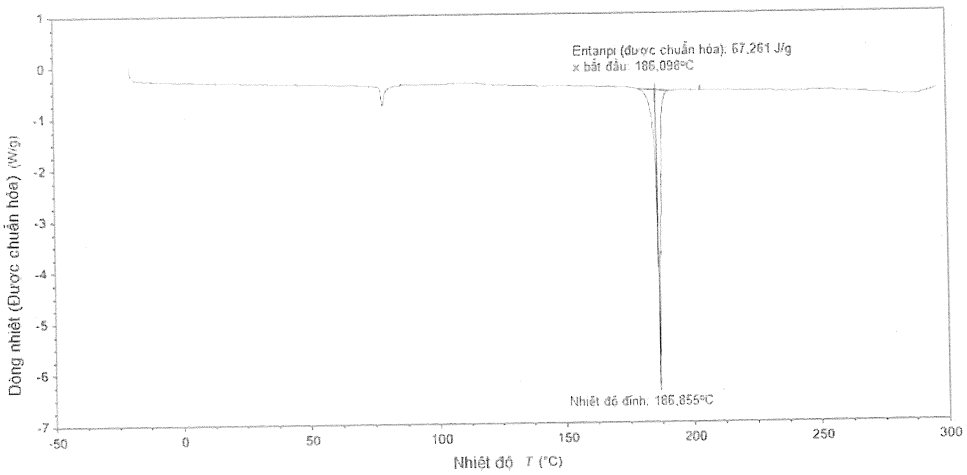

Entanpi (được chuẩn hóa): 67,261 J/g
x bắt đầu: 186,098°C
Nhiệt độ đỉnh: 186,855°C
Dòng nhiệt (Được chuẩn hóa) (W/g)
Nhiệt độ T (°C)

Fig. 3

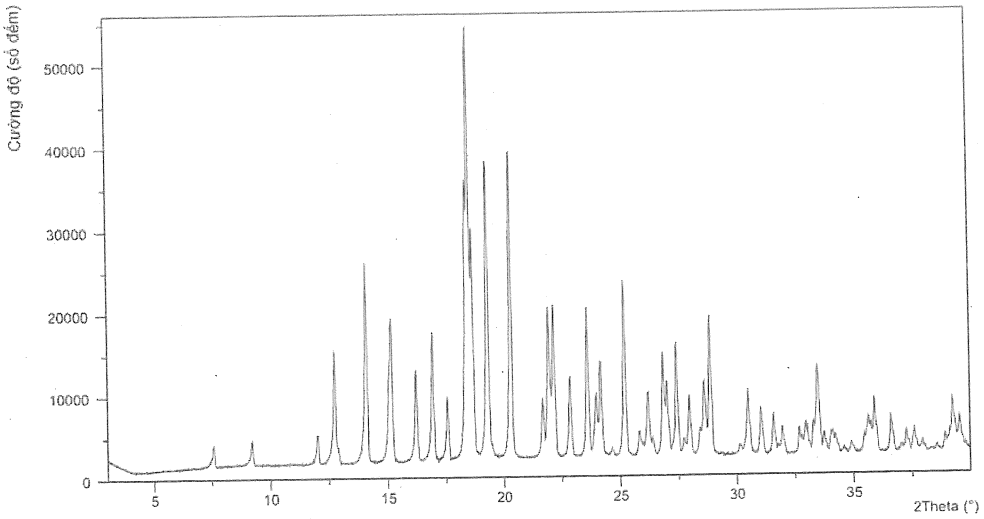

Cường độ (số đếm)
2Theta (°)

Fig. 4

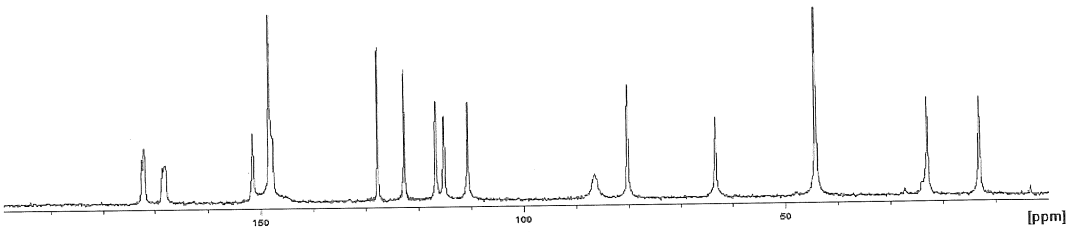


Fig. 5

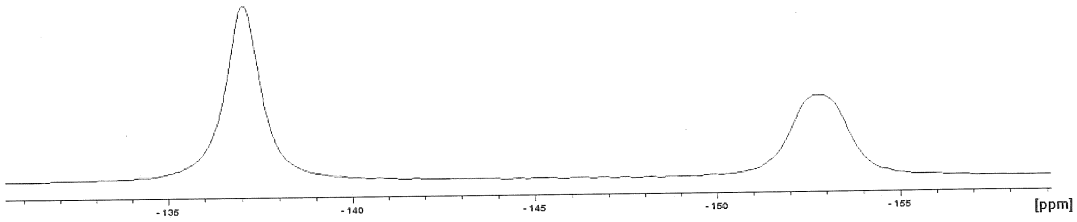


Fig. 6

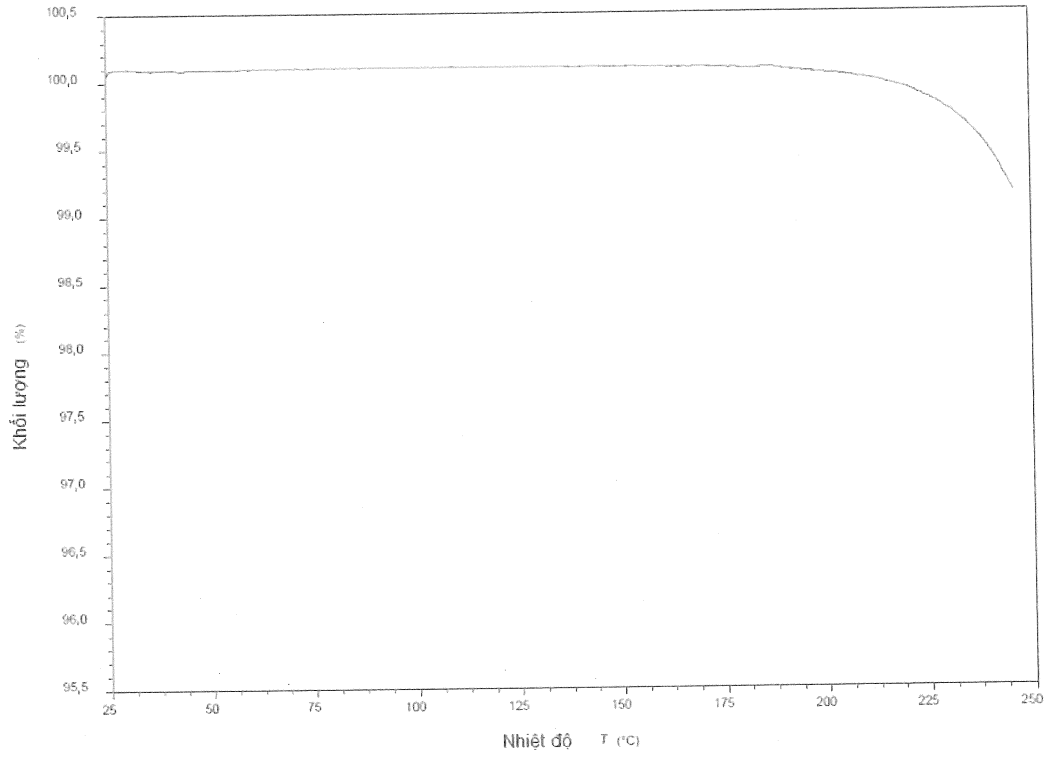

100,5
100,0
99,5
99,0
98,5
98,0
97,5
97,0
96,5
96,0
95,5
Khối lượng (%)
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
Nhiệt độ T (°C)

Fig.7

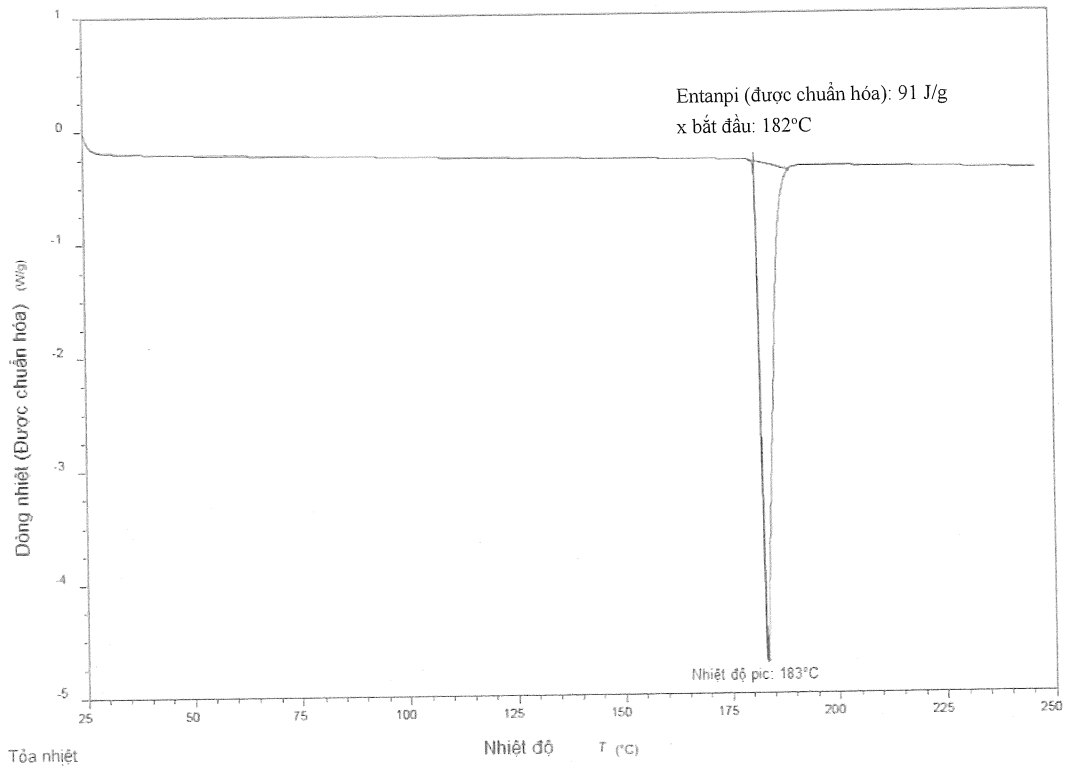

Entanpi (được chuẩn hóa): 91 J/g
x bắt đầu: 182°C
Nhiệt độ pic: 183°C
Dòng nhiệt (Được chuẩn hóa) (W/g)
Tỏa nhiệt
Nhiệt độ T (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250

Fig. 8

6/16

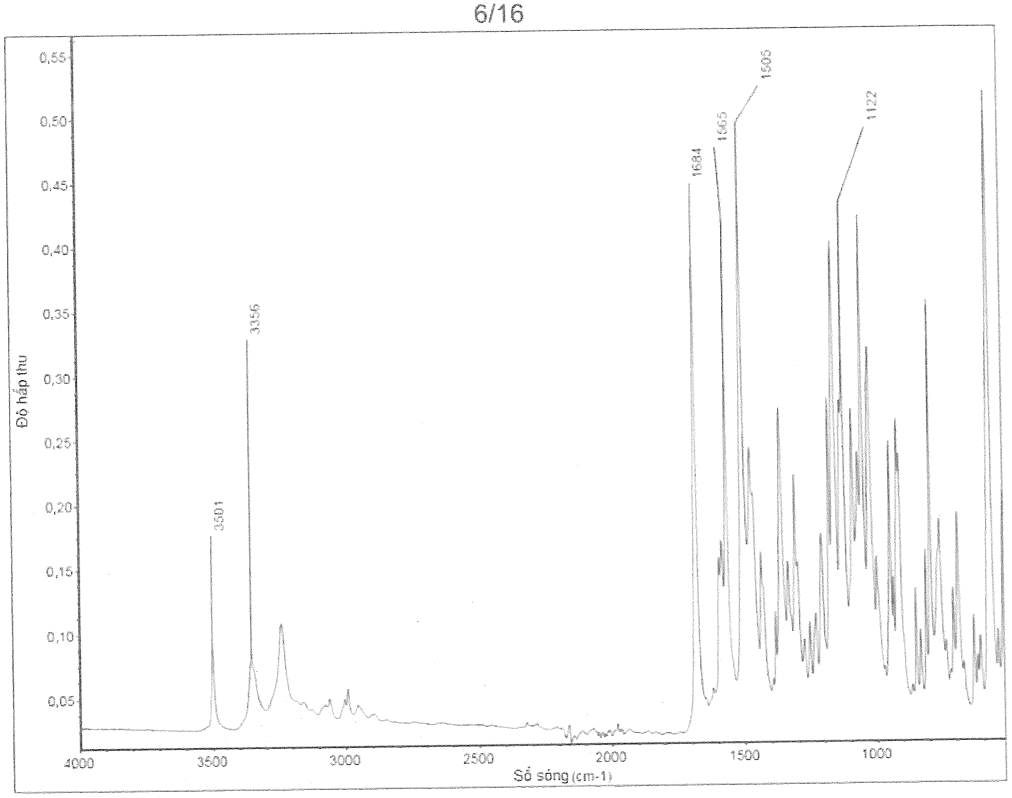

Độ hấp thu
0,55
0,50
0,45
0,40
0,35
0,30
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
3501
3356
1684
1665
1505
1122
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Số sóng (cm-1)

Fig. 9

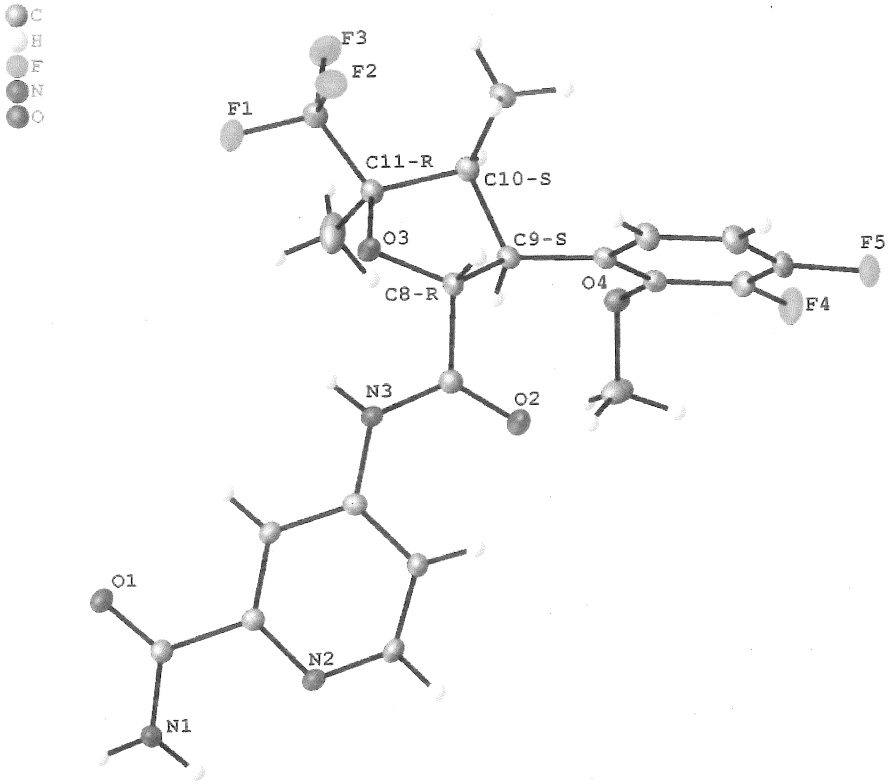


Fig. 10

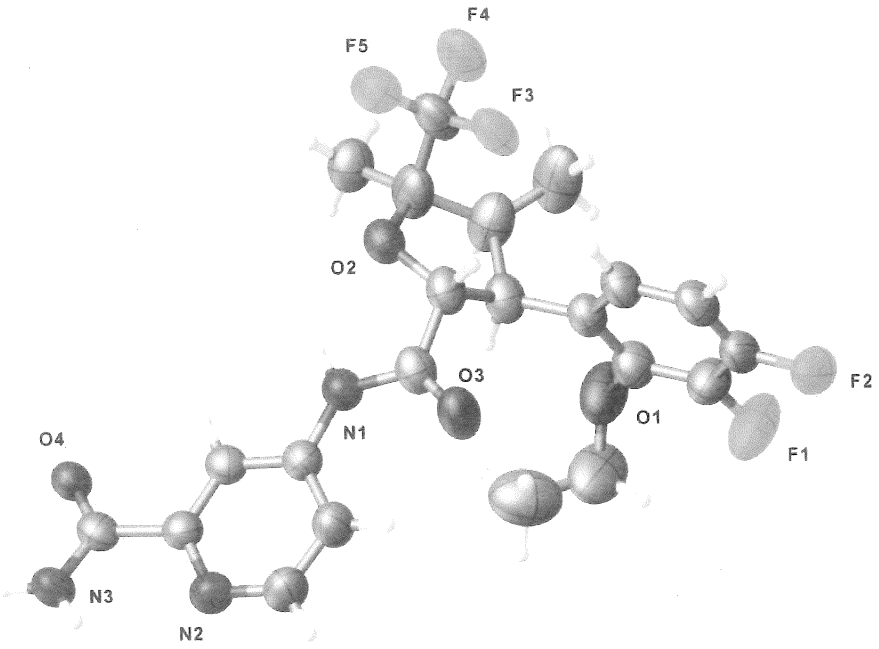


Fig. 11

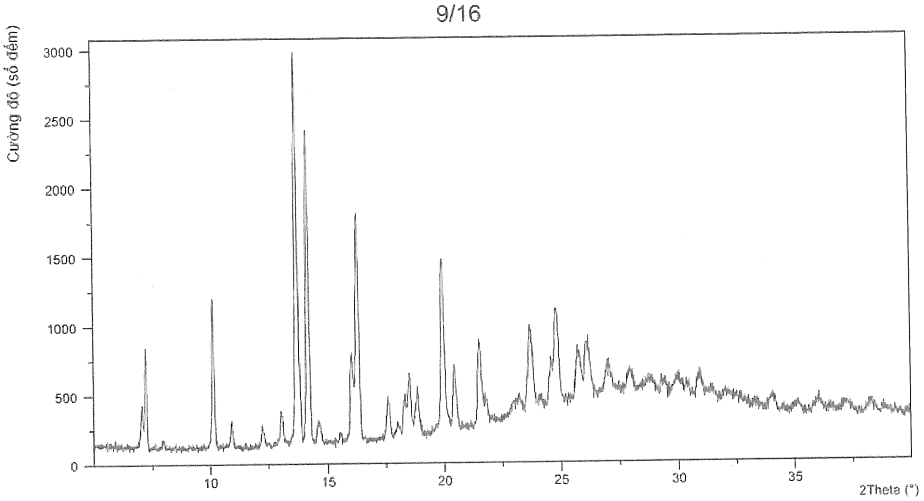

Cường độ (số đếm)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Fig. 12

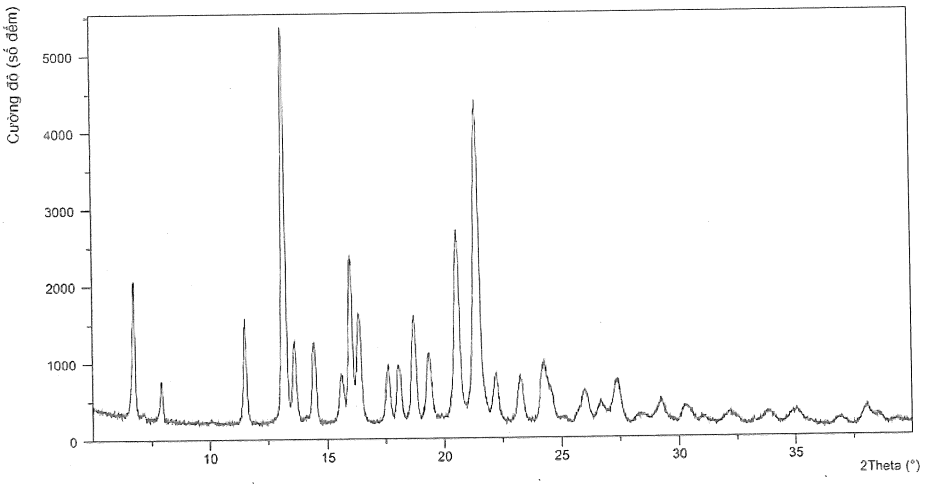

Cường độ (số đếm)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

Fig. 13

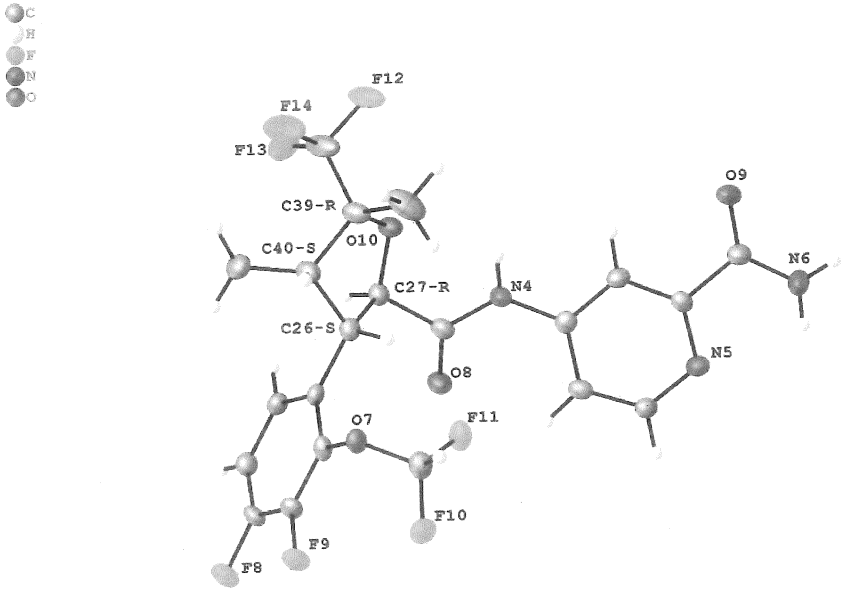

C
H
F
N
O
F12
F14
F13
C39-R
O10
C40-S
C27-R
N4
O9
N6
C26-S
N5
O8
O7
F11
F10
F9
F8

Fig. 14

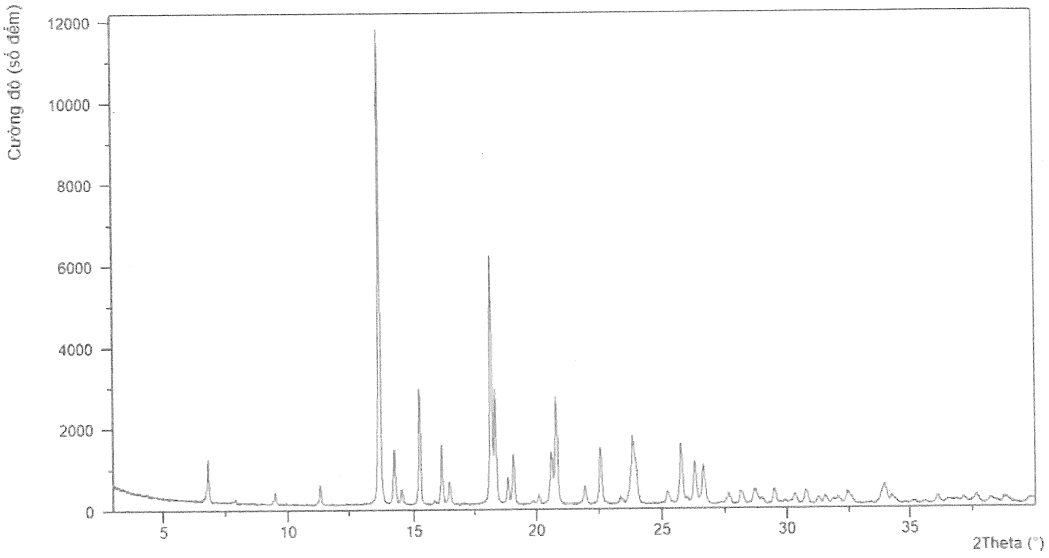


Fig. 15

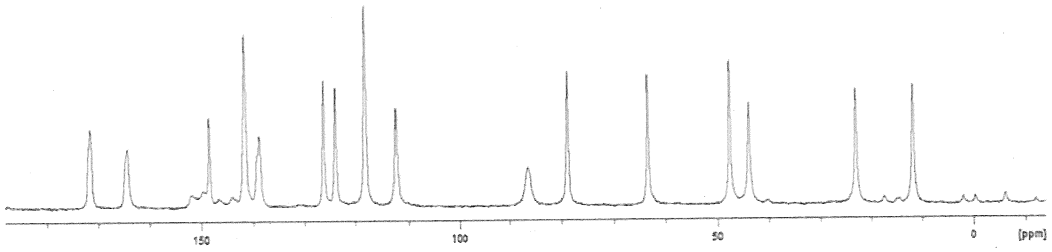


Fig. 16

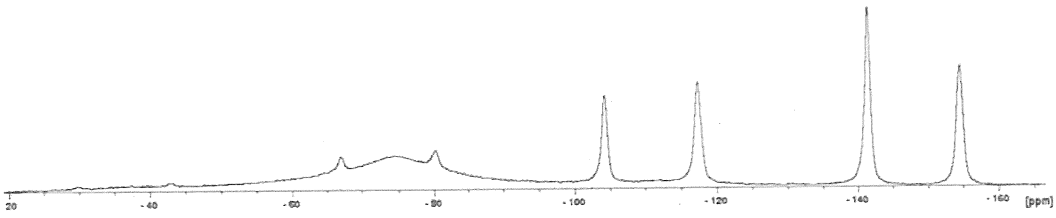


Fig. 17

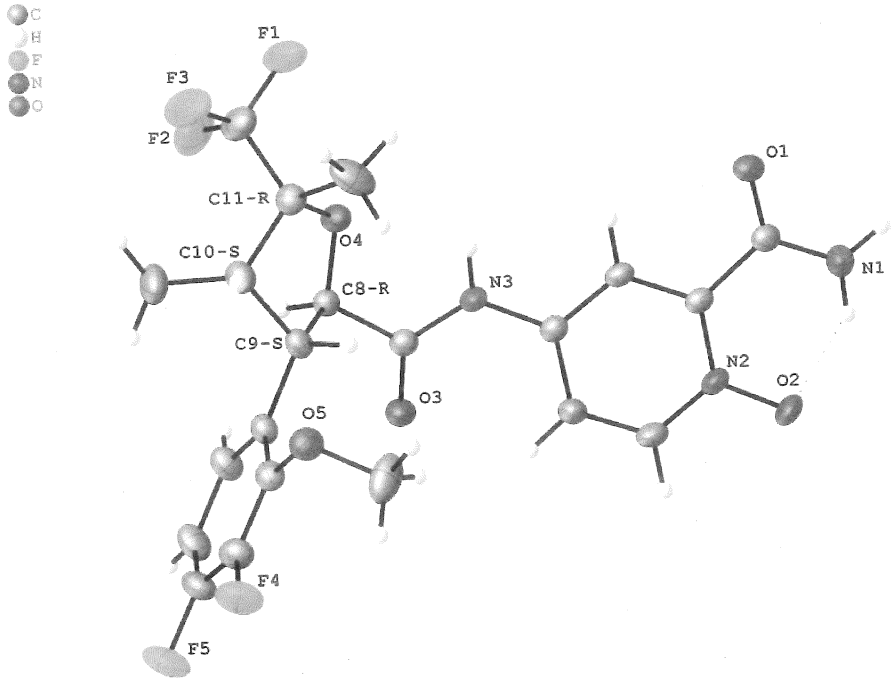


Fig. 18

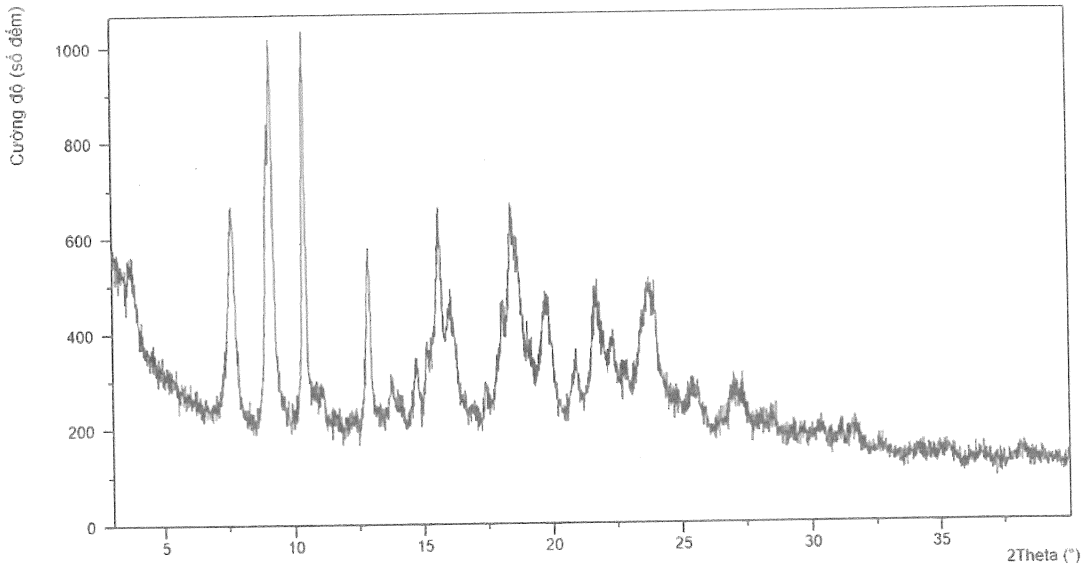


Fig. 19

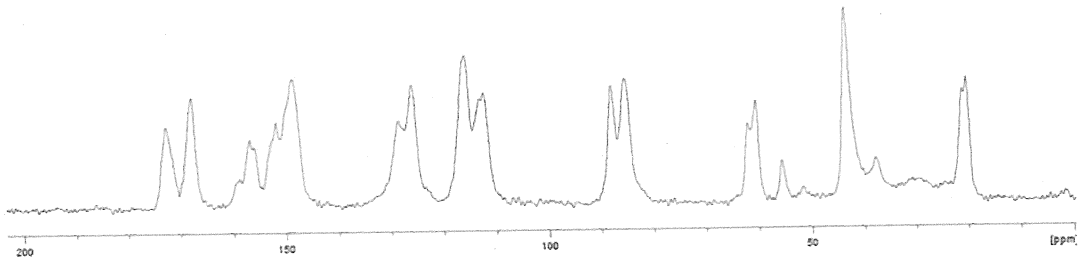


Fig. 20

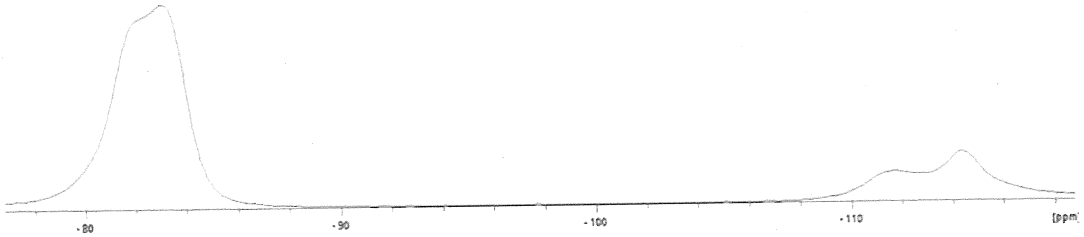


Fig. 21

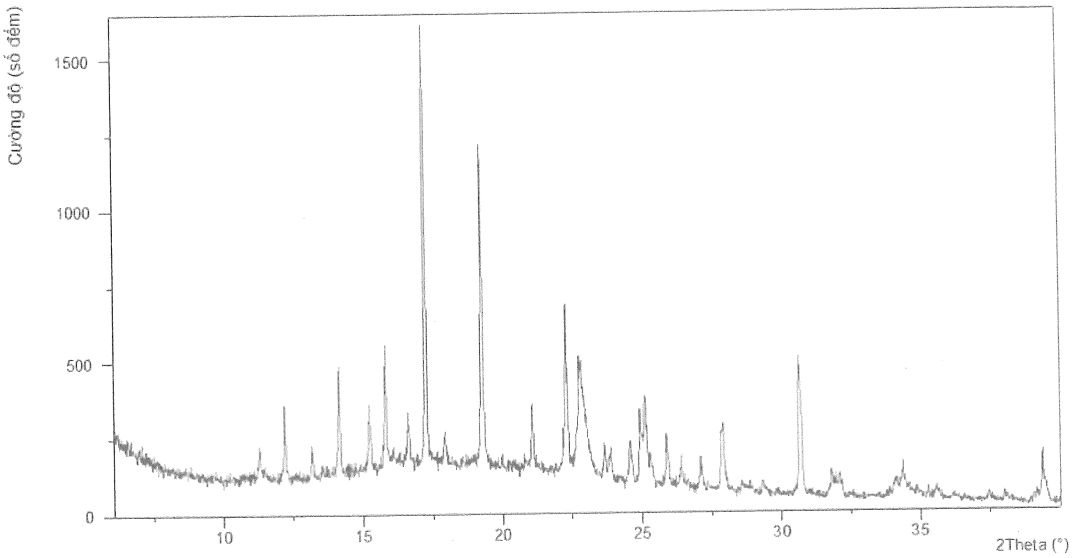


Fig. 22

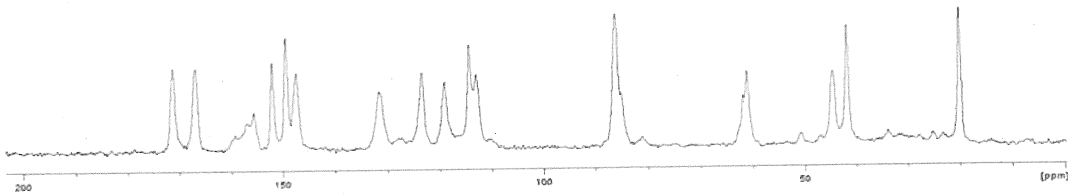


Fig. 23

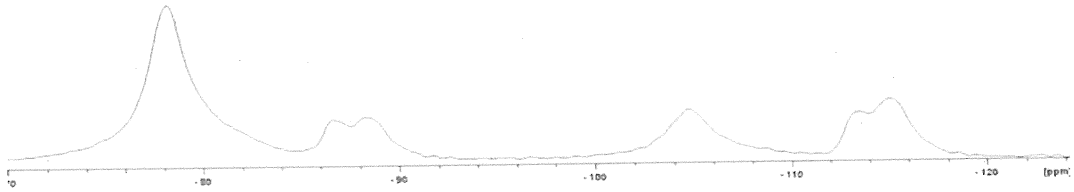


Fig. 24

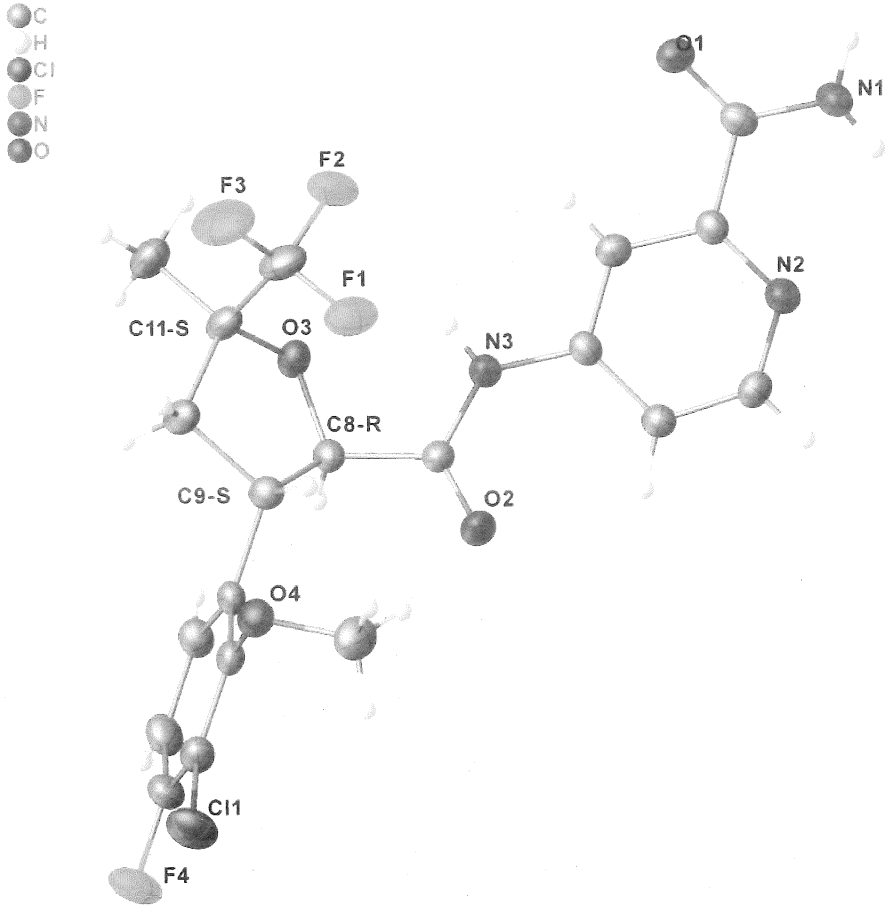


Fig. 25

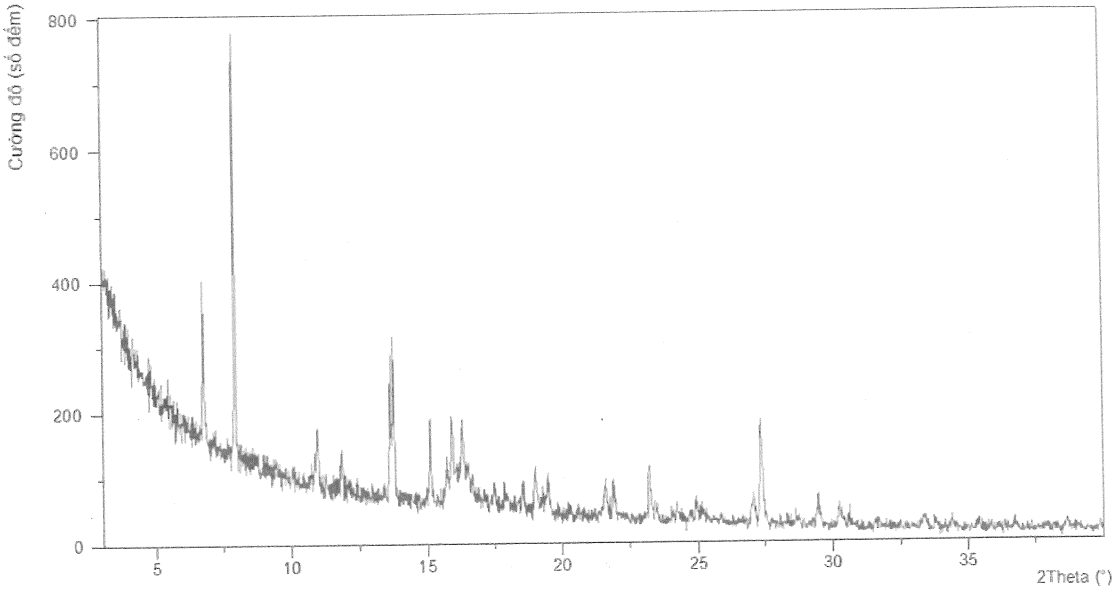


Fig. 26