



(11)



(51)⁷ **C07D 211/86**, 211/90, 401/04, 401/10, (13) **B**

401/12, 401/14, 407/14, 413/04, 413/12,
417/04, 417/14, C07F 9/40, C07D
31/4418, 31/4427, A61P 3/00

(22) 30.11.2012

(87) WO2013/082345 06.06.2013

13/688,584 29.11.2012 US

(43) 27.10.2014 319

(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

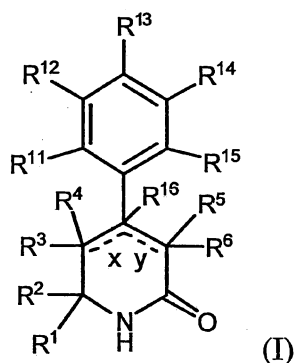
P.O. Box 4000, Route 206 and ProvinceLine Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, United States of America

(72) TURDI Huji (US), HANGELAND Jon J. (US), LAWRENCE R. Michael (US), CHENG Dong (US), AHMAD Saleem (US), MENG Wei (US), BRIGANCE Robert Paul (US), DEVASTHALE Pratik (CA), GUOHUA Zhao (US)

(74) Văn phòng luật sư Pham và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT ARYL ĐIHỠĐROPYRĐĐNON VÀ PIPERĐĐNON CÓ TÁC DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ MONOAXYLGLYXEROL AXYLTRANSFERAZA TYP 2 (MGAT2) VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc các muối được dùng của nó, trong đó tất cả các biến là như được xác định trong phần mô tả. Các hợp chất này là các chất ức chế monoaxylglyxerol axyltransferaza typ 2 (MGAT2) có thể được sử dụng làm thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất aryl dihydroxydipyridinon và piperidinon mới, và các chất tương tự của chúng, bao gồm các chất ức chế MGAT2, chế phẩm chứa chúng, dùng để điều trị hoặc điều trị dự phòng bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu và các tình trạng bệnh lý có liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tỷ lệ mắc bệnh béo phì và bệnh đái tháo đường đang gia tăng ở mức báo động. Theo số liệu của WHO, vào năm 2008, 70% số dân Mỹ bị thừa cân, và trong số đó 33% bị béo phì. Song song với số lượng bùng nổ những người bị thừa cân và bị bệnh béo phì, vào năm 2008, người ta đã ước tính rằng 12,3% số dân Mỹ có mức đường huyết cao [<http://www.who.int/diabetes/facts/en/>]. Theo số liệu của WHO, bệnh béo phì/bệnh đái tháo đường không chỉ phát triển duy nhất ở Mỹ (tờ số 312, Tháng 9/2012), mà trên toàn thế giới có 347 triệu người mắc bệnh đái tháo đường. Việc điều trị bệnh béo phì và việc cải thiện việc kiểm soát và việc duy trì mức đường huyết một cách có hiệu quả và an toàn vẫn còn là những thách thức lớn đối với y học hiện đại.

Monoacylglycerol acyltransferase 2 (MGAT2) đã được quan tâm như một đích hấp dẫn đối với việc điều trị bệnh béo phì và bệnh đái tháo đường typ II [Yen, C.L. và các đồng tác giả, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]. MGAT2 được biểu hiện ở mức độ cao và có chọn lọc trong ruột non, nơi nó có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hoá monoacylglycerol để hấp thu chất béo của thức ăn. Khi chất béo của thức ăn được tiêu hóa, lipaza tụy tiêu hóa các triglycerit thành các axit béo tự do và 2-monoacylglycerol, chúng được hấp thụ bởi các biểu mô ruột. Sau khi ở trong tế bào ruột, các axit béo tự do và 2-monoacylglycerol được sử dụng làm các khối xây dựng để tái tổng hợp các triglycerit bởi hai bước axyl hóa liên tiếp; đầu tiên bởi MGAT và sau đó bởi các phản ứng enzym DGAT. Tiếp đó, các triglycerit được đưa vào các chylomicron và được tiết vào bạch huyết để làm nguồn cung cấp năng lượng cho cơ thể. Chuột nhắt bị bất hoạt gen MGAT2 thể hiện một kiểu hình trao đổi chất khỏe mạnh và có sức đề kháng với bệnh béo phì do chế độ ăn uống gây ra, cải thiện về tính miễn cảm insulin

insulin và làm giảm mỡ tích tụ trong gan và mô mỡ. Ngoài ra, sự xóa di truyền của MGAT2 tạo ra chuột nhắt có mức tích tụ GLP1 tăng [Yen, C.L. và các đồng tác giả, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]. Tóm lại, các dữ liệu này cho thấy rằng các chất ức chế MGAT2 đưa ra triển vọng để điều trị các rối loạn trao đổi chất như bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ II và bệnh rối loạn mỡ máu.

WO 2010/095767 mô tả các chất dẫn xuất pyrimidin-4(3H)-on có khả năng ức chế hoạt tính MGAT2 và là các chất hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh mỡ máu, bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì.

US2010/093771 mô tả các hợp chất pyrimidin hai vòng có khả năng ức chế hoạt tính MGAT.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất aryl dihydropyridinon và piperidinon, và các chất tương tự của chúng, hữu ích làm các chất ức chế MGAT2, bao gồm các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân, các muối được dụng, hoặc các solvat của chúng nhằm đáp ứng yêu cầu nêu trên.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các quy trình và các hợp chất trung gian để tạo ra các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân, các muối được dụng, hoặc các solvat của chúng.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất các dược phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân, các muối được dụng, hoặc các solvat của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2, như bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu và các tình trạng bệnh lý có liên quan, như các biến chứng vi mạch và mạch máu lớn liên quan đến bệnh đái tháo đường, các bệnh tim mạch, hội chứng trao đổi chất và các tình trạng bệnh lý thành phần của nó, các rối loạn chuyển hóa glucoza và lipit và các bệnh khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để trị liệu.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2.

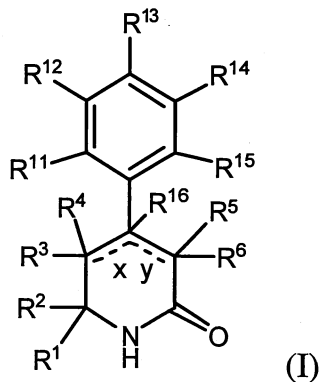
Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được hiểu rõ thông qua phần mô tả chi tiết và Yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Các hợp chất theo sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

--- biểu thị liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

x và y có thể cả hai là liên kết đơn; khi x là liên kết đôi, thì y là liên kết đơn và R^4 và R^{16} không có mặt; khi y là liên kết đôi, thì x là liên kết đơn và R^5 và R^{16} không có mặt;

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-\text{CONH}(\text{C}_{4-18} \text{ alkyl})$, $-\text{CONHC}_{2-8} \text{ haloalkyl}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8} \text{Ph}$, $-\text{CONHCH}_2\text{COC}_{2-8} \text{ alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-$ (vòng cacbon có 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng 0-2 R^b và 0-2 R^g), $-(\text{CH}_2)_m$ -(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, N^R, O và S; trong đó heteroaryl được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), và mạch C_{1-12} hydrocacbon được thế bằng 0-3 R^a ; trong đó mạch hydrocacbon này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no hoặc không no;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{3-4} \text{ xycloalkyl}$, và $\text{C}_{1-4} \text{ haloalkyl}$;

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$ và CN;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, và $\text{C}_{1-4} \text{ alkyl}$;

khi x là liên kết đơn, thì R^3 và R^4 có thể kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, NO_2 , R^c , $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, NH_2 , $-CONH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-NHCOX_1SO_2R^j$, $-NHCOCH_2PO(OEt)_2$, $-NHCOCOR^j$, $-NHCOCH(OH)R^j$, $-NHCOCH_2COR^j$, $-NHCONHR^j$, và $-OCONR^fR^j$;

X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: O, S, NH, CONH, và NHCO;

X_1 độc lập là mạch C_{1-4} hydrocacbon tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

khi y là liên kết đơn, thì R^5 và R^6 có thể kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-2 R^i , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ xycloalkyl, CN, NR^fR^j , OR^j , SR^j , $NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHSO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và dị vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S;

theo cách khác, R^{11} và R^{12} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S;

theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S;

R^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkyl;

R^a , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, và $-(CH_2)_n-(CH_2O)_m-(CH_2)_nR^f$;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{1-10} haloalkylthio, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH(CH_2)_{4-20}H$, $-O(CH_2)_sO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, R^c , $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, và $-(CH_2)_n-(CH_2O)_m-(CH_2)_nR^f$;

R^c , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d , C_{3-6} xycloalkenyl được thế bằng 0-2 R^d ,

$-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S; trong đó dị vòng này được thế bằng 0-2 R^d ;

R^d , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, tetrazolyl, OBn và phenyl được thế bằng 0-2 R^h ;

R^e , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, benzyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $CO(C_{1-4}$ alkyl) và COBn;

R^f , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkyl;

R^g , R^h và R^i , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^j , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl và phenyl;

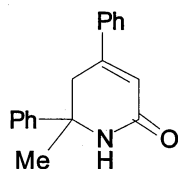
n, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0 hoặc 1;

m, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

s, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 1, 2, hoặc 3; và

t, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0 hoặc 1;

với điều kiện không bao gồm các hợp chất dưới đây:

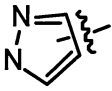


Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-CONHC_{4-18}$ alkyl,

$-CONH(CH_2)_{1-8}$ Ph, C_{1-12} alkyl được thế bằng 0-2 R^a , C_{1-12} alkenyl được thế bằng 0-2 R^a , C_{1-12} alkynyl được thế bằng 0-2 R^a , $-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), $-(CH_2)_m$ -(C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-1 R^b), và

$-(CH_2)_m$ -(heteoaryl có 5 đến 6 cạnh được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), trong đó

heteoaryl được chọn trong số: pyridyl, oxazolyl, thiazolyl và .

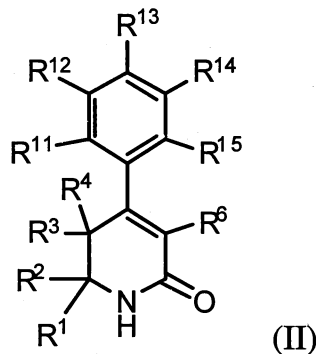
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai, trong đó:

R^{11} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-4} alkyl và halo;

R^{12} và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy; và

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 R^i , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $-(CH_2)_m-C_{3-4}$ xycloalkyl, CN, $NR^f R^j$, SR^j , $NHCO_2(C_{1-4}$ alkyl), $NHSO_2(C_{1-4}$ alkyl), và dị vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):

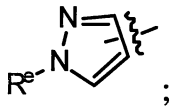


hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó; nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-CONHC_{4-18}$ alkyl, $-CONHC_{2-8}$ haloalkyl, $-CONH(CH_2)_{1-8}$ Ph, $-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 1 R^b và 0-2 R^g), và heteoaryl có 5 đến 6 cạnh được thế bằng 0-1 R^b và

0-2 R^g, trong đó heteroaryl được chọn trong số: pyridyl, oxazolyl, thiazolyl và



R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH₂, -CONH(C₁₋₆ alkyl), R^c,
-(CH₂)_n-(X)_t-(CH₂)_mR^c, -NHCO(CH₂)SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHCOCH₂PO(OEt)₂, -
NHCOCO(C₁₋₄ alkyl), -NHCOCH(OH)(C₁₋₄ alkyl), -NHCOCH₂CO(C₁₋₄ alkyl), -
NHCONH(C₁₋₄ alkyl), và -OCONH(C₁₋₄ alkyl);

R¹¹ và R¹⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C₁₋₄ alkyl và halo;

R¹² và R¹⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ alkoxy;

R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C₁₋₄ alkyl được thế bằng 0-1
C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy,
-(CH₂)_m-C₃₋₄ xycloalkyl, CN, N(C₁₋₄ alkyl)₂, NHCO₂(C₁₋₄ alkyl),
NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), pyrazolyl, và morpholinyl;

theo cách khác, R¹² và R¹³, cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào,
kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm:
nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, N^{re}, O, và S;

R^b, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C₁₋₈ alkyl,
C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ haloalkyl, C₁₋₁₀ haloalkoxy,
-O(CH₂)_sO(C₁₋₆ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH(CH₂)₆₋₂₀H, -(CH₂)_m(C₃₋₆
xycloalkyl), -(CH₂)_m(C₄₋₆ xycloalkenyl), -O(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), 4-C₁₋₄
alkoxy-Ph, -O(CH₂)_mPh, morpholinyl, pyridyl, 2-C₁₋₄ alkoxy-pyridin-5-yl,
pyrimidinyl, pyrazinyl, và -O-pyrimidinyl;

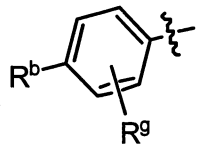
R^g, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄
alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, và C₁₋₄ haloalkoxy;

m, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

s, mỗi khi có mặt, độc lập bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl,



-CONHC₄₋₁₈ alkyl, -CONH(CH₂)₁₋₈Ph, và

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH₂, -CONH(C_{1-6} alkyl), -NHCOCH₂PO(OEt)₂, -NHCO(CH₂)SO₂(C_{1-4} alkyl), R^c , OR^c, -CONHR^c, và -NHCOR^c;

R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy;

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, -(CH₂)_m-C₃₋₄ xycloalkyl, CN, N(C_{1-4} alkyl)₂, NHCO₂(C_{1-4} alkyl), NHSO₂(C_{1-4} alkyl), pyrazolyl, và morpholinyl;

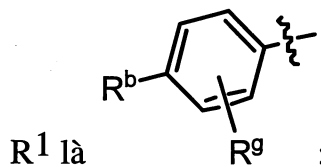
Theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng no có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử oxy;

R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkoxy;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, -O(CH₂)_sO(C_{1-6} alkyl), -CONH(CH₂)₆₋₂₀H, -(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), -(CH₂)_m(C₄₋₆ xycloalkenyl), -O(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), phenoxy, benzoxy, morpholinyl, 2- C_{1-4} alkoxy-pyridin-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và -O-pyrimidinyl; và

R^c , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d , -(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và heteroaryl được chọn trong số: oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, và pyrazinyl; trong đó heteroaryl được thế bằng 0-2 R^d .

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hổ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:



R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH_2 , $-CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, OPh , $-CONH(C_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, $-CONHPh$, $-CONH-(2\text{-halo-}Ph)$, $-CONH-(3\text{-halo-}Ph)$, $-CONH-(4\text{-halo-}Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} \text{ alkyl-}Ph)$, $-CONH(4\text{-OH-}Ph)$, $-CONH-(3-C_{1-4} \text{ alkoxy-}Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} \text{ alkoxy-}Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} \text{ haloalkyl-}Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} \text{ haloalkoxy-}Ph)$, $-CONH-(4-CN-Ph)$, $-CONH-(4\text{-tetrazolyl-}Ph)$, $-CONH-(3\text{-halo-}4-C_{1-4} \text{ alkyl-}Ph)$, $-CONH-(3\text{-halo-}4-C_{1-4} \text{ alkoxy-}Ph)$, $-CONH(CH_2)_2Ph$, $-CONH(4-(4-C_{1-4} \text{ alkoxy-}Ph)\text{-thiazol-2-yl})$, $-CONH(1-C_{1-4} \text{ alkyl-pyrazol-3-yl})$, $-CONH(5-C_{1-4} \text{ alkoxy-pyrid-2-yl})$, $-CONH(6-C_{1-4} \text{ alkoxy-pyrid-3-yl})$, $-CONH(5-C_{1-4} \text{ alkoxy-pyrazin-2-yl})$, $-CONH(6-C_{1-4} \text{ alkoxy-pyridazin-3-yl})$, $-NHCO(CH_2)SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHCOPh$, $-NHCO(2-C_{1-4} \text{ alkyl-}Ph)$, $-NHCO(3-C_{1-4} \text{ alkyl-}Ph)$, $-NHCO(4-C_{1-4} \text{ alkyl-}Ph)$, $-NHCO(2\text{-halo-}Ph)$, $-NHCO(3\text{-halo-}Ph)$, $-NHCO(2-C_{1-4} \text{ haloalkyl-}Ph)$, $-NHCO(2-C_{1-4} \text{ haloalkoxy-}Ph)$, $-NHCO(2\text{-halo-}4\text{-halo-}Ph)$, $-NHCO(2\text{-halo-}5\text{-halo-}Ph)$, $-NHCO(oxazolyl)$, $-NHCO(isoxazolyl)$, $-NHCO(3-C_{1-4} \text{ alkyl-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(4-C_{1-4} \text{ alkyl-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(3-C_{1-4} \text{ alkoxy-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(4-C_{1-4} \text{ alkoxy-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(3\text{-halo-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(3\text{-OBn-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(3-(2\text{-halo-}Ph)\text{-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(3-(3\text{-halo-}Ph)\text{-isoxazol-5-yl})$, $-NHCO(5-C_{1-4} \text{ alkyl-1}H\text{-pyrazol-3-yl})$, $-NHCO(5-C_{1-4} \text{ alkyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl})$, $-NHCO(1-C_{1-4} \text{ alkyl-1,2,3-triazol-4-yl})$, $-NHCO(6-C_{1-4} \text{ alkoxy-pyrid-3-yl})$, $-NHCO(pyrazinyl)$, $-NHCO(6\text{-halo-pyridazin-3-yl})$, $5-C_{1-4} \text{ haloalkyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl}$, $3\text{-NO}_2\text{-1}H\text{-1,2,4-triazol-1-yl}$, $tetrazolyl$ và $5-C_{1-4} \text{ alkyl-tetrazol-1-yl}$;

R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, $C_{1-6} \text{ haloalkyl}$, $C_{1-8} \text{ haloalkoxy}$, $-CONH(CH_2)_{6-20}H$, $C_{3-6} \text{ xycloalkyl}$, $C_{4-6} \text{ xycloalkenyl}$, $-O(CH_2)_m(C_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, phenoxy, benzoxy, pyrimidinyl, pyrazinyl và $-O\text{-pyrimidinyl}$; và

R⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo và C₁₋₄ alkyl.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, trong đó:

R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: CF₃ và Me;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH₂, -CONHMe, OPh, -CONH(xyclopropyl), -CONH(xyclobutyl), -CONH(xyclopentyl), -CONH(xyclohexyl), -CONHPh, -CONH(4-F-Ph), -CONH(2-Cl-Ph), -CONH(4-Cl-Ph), -CONH(4-Me-Ph), -CONH(4-OH-Ph), -CONH(3-OMe-Ph), -CONH(4-OMe-Ph), -CONH(4-CF₃-Ph), -CONH(4-OCF₃-Ph), -CONH(1-Me-pyrazol-3-yl), -CONH(4-(1H-tetrazol-2-yl)-Ph), -CONH(4-(2H-tetrazol-5-yl)-Ph), -CONH(3-F-4-Me-Ph), -CONH(3-F-4-OMe-Ph), -CONH(CH₂)₂Ph, -CONH(5-OMe-pyrid-2-yl), -CONH(6-OMe-pyrid-3-yl), -CONH(5-OMe-pyrazin-2-yl), -CONH(6-OMe-pyridazin-3-yl), -NHCO(CH₂)SO₂Me, -NHCOPh, -NHCO(2-Me-Ph), -NHCO(3-Me-Ph), -NHCO(4-Me-Ph), -NHCO(2-Cl-Ph), -NHCO(3-Cl-Ph), -NHCO(2-Cl-4-F-Ph), -NHCO(2-Cl-5-F-Ph), -NHCO(isoxazol-5-yl), -NHCO(3-Me-isoxazol-5-yl), -NHCO(4-Me-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-OMe-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-Br-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-(2-Cl-Ph)-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-(3-F-Ph)-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-OBn-isoxazol-5-yl), 1H-imidazol-1-yl, -NHCO(5-Me-1,3,4-oxadiazol-2-yl), -NHCO(1-Me-1,2,3-triazol-4-yl), -NHCO(6-OMe-pyrid-3-yl), -NHCO(6-Cl-pyridazin-3-yl), 5-CF₃-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1H-tetrazol-1-yl, 1H-tetrazol-3-yl, và 2H-tetrazol-5-yl;

R¹¹ và R¹⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, Me, F, và Cl;

R¹² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, Me và OMe;

R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, Br, Me, OMe, OEt, CH₂OMe, CF₃, CH₂CF₃, OCHF₂, OCF₃, CN, N(Me)₂, xyclopropyl và xyclopropylmetyl;

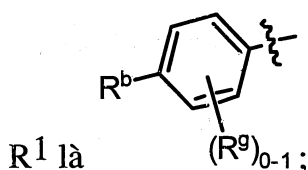
theo cách khác, R¹² và R¹³, cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng no có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử oxy;

R^{14} là H;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: n-pentyl, metoxy, n-butoxy, i-butoxy, i-pentoxo, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-CONH(CH_2)_{6-20}H$, xyclopropyl, xyclopent-1-en-1-yl, xyclohex-1-en-1-yl, $-O(CH_2)_2$ (xyclopentyl), phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và $-O$ -pyrimidin-2-yl; và

R^g là F.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm và thứ sáu, trong đó:



R^2 độc lập được chọn trong số trong số CF_3 và CH_3 ;

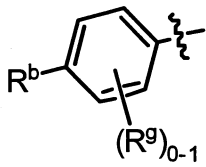
R^6 độc lập được chọn trong số trong số: R^c , $-CONHR^c$, $-NHCOR^c$, và $NHCOCH_2SO_2$ (C_{1-4} alkyl);

R^b độc lập được chọn trong số trong số: $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-CONH(CH_2)_{6-20}H$, xyclopent-1-en-1-yl, xyclohex-1-en-1-yl, $-O(CH_2)_2$ (xyclopentyl), phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và $-O$ -pyrimidin-2-yl;

R^c , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và heteroaryl được chọn trong số: oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, và pyrazinyl; trong đó heteroaryl được thế bằng 0-2 R^d ; và

R^d , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, tetrazolyl và OBn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu và thứ chín, trong đó:



R¹ là

(R^g)₀₋₁;

R² độc lập được chọn trong số trong số CF₃ và CH₃;

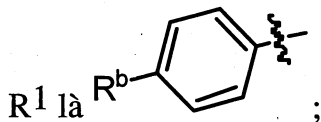
R⁶ độc lập được chọn trong số trong số: R^c, -CONHRC^c, -NHCOR^c, và -NHCOCH₂SO₂ (C₁₋₄ alkyl);

R¹¹, R¹², R¹⁴ và R¹⁵ là H;

R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy; và

R^b độc lập được chọn trong số trong số: -O(CH₂)₁₋₆CF₃ và -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ tư hoặc thứ năm, trong đó:



R¹ là

(R^g)₀₋₁;

R² độc lập được chọn trong số trong số CF₃ và CH₃;

R³ và R⁴ là H;

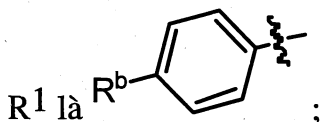
R⁶ độc lập là heteroaryl chứa nitơ có 5 cạnh;

R¹¹, R¹², R¹⁴ và R¹⁵ là H;

R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoxy, và C₁₋₄ haloalkoxy; và

R^b độc lập được chọn trong số trong số: -O(CH₂)₁₋₆CF₃ và -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ tư hoặc thứ năm, trong đó:



R¹ là

(R^g)₀₋₁;

R^2 độc lập được chọn trong số trong số CF_3 và CH_3 ;

R^3 và R^4 là H;

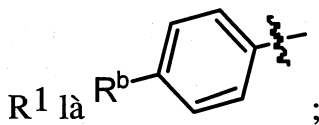
R^6 độc lập được chọn trong số trong số: 1*H*-imidazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-3-yl, và 2*H*-tetrazol-5-yl;

R^{11} , R^{12} , R^{14} và R^{15} là H;

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, Me, OMe, và $OCHF_2$; và

R^b độc lập được chọn trong số trong số: $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ và $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$.

Theo khía cạnh thứ mười sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ chín, trong đó:



R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-CONHPh$, $-CONH-(4-halo-Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} alkyl -Ph)$, $-CONH-(3-C_{1-4} alkoxy-Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} alkoxy-Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} haloalkyl-Ph)$, $-CONH-(4-C_{1-4} haloalkoxy-Ph)$, $-CONH-(3-halo-4-C_{1-4} alkoxy-Ph)$, $-CONH(CH_2)_2Ph$, và 2*H*-tetrazol-5-yl; và

R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $C_{1-6} alkyl$, $C_{1-6} alkoxy$, $C_{1-6} haloalkyl$, $C_{1-6} haloalkoxy$, $-O(CH_2)_m(C_{3-6} cycloalkyl)$, phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và $-O-pyrimidin-2-yl$.

Theo khía cạnh thứ mười bảy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó, nằm trong phạm vi của khía cạnh thứ chín, trong đó:

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: CF_3 và Me;

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-CONHPh$, $-CONH-(4-F-Ph)$, $-CONH-(4-Cl-Ph)$, $-CONH-(4-Me-Ph)$, $-CONH-(3-OMe-Ph)$, $-CONH-(4-OMe-Ph)$, $-CONH-(4-CF_3-Ph)$, $-CONH-(4-OCF_3-Ph)$, $-CONH-(3-F-4-OMe-Ph)$, $-CONH(CH_2)_2Ph$, và 2*H*-tetrazol-5-yl;

R^{11} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, Me và OMe;

R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, Me, OMe, OEt, CF₃, OCHF₂, OCF₃ và CN;

R¹⁴ là H; và

R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: n-pentyl, metoxy, n-butoxy, i-butoxy, -O(CH₂)₁₋₃CF₃, -O(CH₂)₂(xyclopentyl), phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và -O-pyrimidin-2-yl.

Theo khía cạnh thứ mười tám, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số các hợp chất ví dụ hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dung, hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số nhóm phụ bất kỳ của các hợp chất hoặc hợp chất đơn từ các hợp chất ví dụ nằm trong phạm vi của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn trong số:

(S)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on,

(S)-N-(4-metoxypheyl)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit,

(S)-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)-4-(p-tolyl)-6-(4-((6,6,6-triflorohexyl)oxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on,

(S)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-N-(4-(triflorometoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit,

(S)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit,

(S)-N-xyclopropyl-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit,

(S)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit,

(S)-4-(4-(điflorometoxy)phenyl)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on,

(S)-3-metyl-N-(2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)isoxazol-5-carboxamit,

(S)-5-metyl-N-(2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

N²-heptyl-N⁵-(4-metoxyphenyl)-2-metyl-6-oxo-4-(p-tolyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2,5-đicarboxamit,

(S)-3-(1*H*-tetrazol-1-yl)-4-(p-tolyl)-6-(4-((6,6,6-triflorohexyl)oxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1*H*)-on,

(S)-4-(5.6.7,8-tetrahyđronaphtalen-2-yl)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1*H*)-on,

(S)-2-(metylsulfonyl)-N-(2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)axetamit,

(S)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-4-(4-(2,2,2-trifloroetyl)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1*H*)-on, và

(S)-N-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-oxo-4-(p-tolyl)-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit; hoặc các muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, R¹ độc lập là -CONH(C₄₋₁₈ alkyl), -CONHC₂₋₈ haloalkyl, hoặc -CONH(CH₂)₁₋₈Ph.

Theo một phương án khác, R¹ là -(CH₂)_m-(vòng cacbon có 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng 0-2 R^b và 0-2 R^g), hoặc -(CH₂)_m-(heteoaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e, O và S; trong đó heteoaryl được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g).

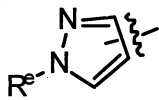
Theo một phương án khác, R¹ là -(CH₂)_m-(vòng cacbon có 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng 0-2 R^b và 0-2 R^g).

Theo một phương án khác, R¹ là -(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-2 R^b và 0-2 R^g).

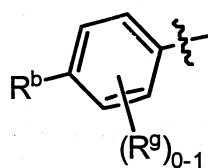
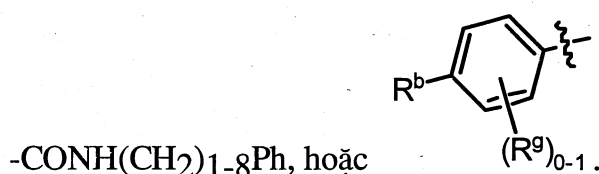
Theo một phương án khác, R¹ là -(CH₂)_m-(heteoaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e, O và S; trong đó heteoaryl được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g).

Theo một phương án khác, R¹ là C₁₋₁₂ hydrocacbon mạch được thế bằng 0-3 R^a; trong đó mạch hydrocacbon này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no hoặc không no.

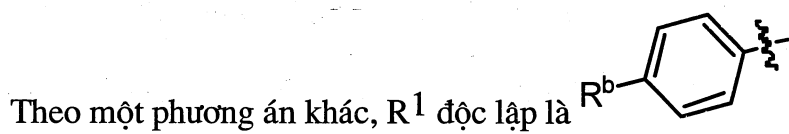
Theo một phương án khác, R^1 độc lập là: C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, $-CONHC_{4-18}$ alkyl, $-CONHC_{2-8}$ haloalkyl, $-CONH(CH_2)_{1-8}$ Ph, $-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 1 R^b và 0-2 R^g), hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g , trong đó heteroaryl được chọn trong số: pyridyl, oxazolyl, thiazolyl và



Theo một phương án khác, R^1 độc lập là: C_{1-6} alkyl, $-CONHC_{4-18}$ alkyl,



Theo một phương án khác, R^1 là



Theo một phương án khác, R^2 độc lập là C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl.

Theo một phương án khác, R^2 là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, R^2 là C_{1-4} haloalkyl.

Theo một phương án khác, R^2 độc lập là CF_3 hoặc Me.

Theo một phương án khác, R^2 là CF_3 .

Theo một phương án khác, R^2 là Me.

Theo một phương án khác, R^3 độc lập là H hoặc F.

Theo một phương án khác, R^3 là H.

Theo một phương án khác, R^3 là F.

Theo một phương án khác, R^4 độc lập là H hoặc F.

Theo một phương án khác, R^4 là H.

Theo một phương án khác, R^4 là F.

Theo một phương án khác, R^5 độc lập là H hoặc F.

Theo một phương án khác, R^5 là H.

Theo một phương án khác, R^5 là F.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là C_{1-4} alkyl, R^c , hoặc $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là $-\text{CONH}(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCOX}_1\text{SO}_2R^j$, $-\text{NHCOCOR}^j$, $-\text{NHCOCH}(\text{OH})R^j$, $-\text{NHCOCH}_2\text{COR}^j$, $-\text{NHCONHR}^j$, hoặc $-\text{OCONR}^fR^j$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là NH_2 , $-\text{CONH}(C_{1-6} \text{ alkyl})$, R^c , $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{SO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCOCO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCOCH}(\text{OH})(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCONH}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, hoặc $-\text{OCONH}(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là NH_2 , $-\text{CONH}(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{SO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, R^c , OR^c , $-\text{CONHR}^c$, hoặc $-\text{NHCOR}^c$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là NH_2 , $-\text{CONH}(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{SO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, R^c , OR^c , $-\text{CONHR}^c$, hoặc $-\text{NHCOR}^c$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là R^c , $-\text{CONHR}^c$, $-\text{NHCOR}^c$, hoặc $-\text{NHCOCH}_2\text{SO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là heteroaryl chứa nitơ có 5 cạnh.

Theo một phương án khác, R^6 độc lập là: 1*H*-imidazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-3-yl, hoặc 2*H*-tetrazol-5-yl.

Theo một phương án khác, R^{11} độc lập là H, C_{1-4} alkyl hoặc halo.

Theo một phương án khác, R^{11} độc lập là H, Me, F, hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{11} là H.

Theo một phương án khác, R^{11} là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, R^{11} là Me.

Theo một phương án khác, R^{11} là halo.

Theo một phương án khác, R^{11} độc lập là F hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{12} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án khác, R^{12} độc lập là H, F, Cl, Me và OMe.

Theo một phương án khác, R^{12} là H.

Theo một phương án khác, R^{12} là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, R^{12} là Me.

Theo một phương án khác, R^{12} là C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án khác, R^{12} là OMe.

Theo một phương án khác, R^{12} là halo.

Theo một phương án khác, R^{12} độc lập là F hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{13} độc lập là: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 R^i , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{3-4} xycloalkyl, CN, NR^fR^j , SR^j , $NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHSO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, hoặc dị vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S.

Theo một phương án khác, R^{13} độc lập là: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, CN, C_{3-4} xycloalkyl, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHSO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, pyrazolyl, hoặc morpholinyl.

Theo một phương án khác, R^{13} độc lập là: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, CN hoặc C_{3-4} xycloalkyl.

Theo một phương án khác, R^{13} độc lập là: NR^fR^j , $NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NHSO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, hoặc dị vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e , O, và S.

Theo một phương án khác, R^{14} độc lập là H, halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án khác, R^{14} độc lập là H, F, Cl, Me và OMe.

Theo một phương án khác, R^{14} là H.

Theo một phương án khác, R^{14} là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, R^{14} là Me.

Theo một phương án khác, R^{14} là C_{1-4} alkoxy.

Theo một phương án khác, R^{14} là OMe.

Theo một phương án khác, R^{14} là halo.

Theo một phương án khác, R^{14} độc lập là F hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{15} độc lập là H, C_{1-4} alkyl hoặc halo.

Theo một phương án khác, R^{15} độc lập là H, Me, F, hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{15} là H.

Theo một phương án khác, R^{15} là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, R^{15} là Me.

Theo một phương án khác, R^{15} là halo.

Theo một phương án khác, R^{15} độc lập là F hoặc Cl.

Theo một phương án khác, R^{16} là H.

Theo một phương án khác, R^{16} là C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án khác, X độc lập là O, S, hoặc NH.

Theo một phương án khác, X độc lập là O hoặc S.

Theo một phương án khác, X là O.

Theo một phương án khác, X độc lập là CONH hoặc NHCO.

Theo một phương án khác, X là CONH.

Theo một phương án khác, X là NHCO.

Theo một phương án khác, R^b , mỗi khi có mặt, độc lập là: C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{1-10} haloalkylthio, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{4-20}\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, R^c , $-(\text{CH}_2)_n(\text{X})_t(\text{CH}_2)_m R^c$, hoặc $-(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n R^f$.

Theo một phương án khác, R^b , mỗi khi có mặt, độc lập là: halo, OH, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{6-20}\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{4-6} \text{ xycloalkenyl})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, 4- C_{1-4} alkoxy-Ph, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ph}$, morpholinyl, pyridyl, 2- C_{1-4} alkoxy-pyridin-5-yl, pyrimidinyl, pyrazinyl, hoặc -O-pyrimidinyl.

Theo một phương án khác, R^b , mỗi khi có mặt, độc lập là: halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$,

-CONH(CH₂)₆₋₂₀H, -(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), -(CH₂)_m(C₄₋₆ xycloalkenyl),
-O(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), phenoxy, benzoxy, morpholinyl, 2-C₁₋₄
alkoxy-pyridin-5-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl hoặc -O-pyrimidinyl.

Theo một phương án khác, R^b, mỗi khi có mặt, độc lập là: halo,
C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₈ haloalkoxy, -CONH(CH₂)₆₋₂₀H,
C₃₋₆ xycloalkyl, C₄₋₆ xycloalkenyl, -O(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), phenoxy, benzoxy,
pyrimidinyl, pyrazinyl và -O-pyrimidinyl.

Theo một phương án khác, R^b, mỗi khi có mặt, độc lập là:
-O(CH₂)₁₋₆CF₃ và -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là:
C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d, C₃₋₆ xycloalkenyl được thế bằng 0-2 R^d, hoặc -
(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-3 R^d).

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là:
C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d hoặc C₃₋₆ xycloalkenyl được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là
-(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-3 R^d).

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là
C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là
C₃₋₆ xycloalkenyl được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập dị vòng có 5 đến 6 cạnh
bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn trong số N, NR^e, O,
và S; trong đó dị vòng này được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là
-(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), hoặc heteroaryl được chọn trong số: oxazolyl,
isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, và
pyrazinyl; trong đó heteroaryl được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, R^c, mỗi khi có mặt, độc lập là heteroaryl được chọn
trong số: oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl,
pyridyl, và pyrazinyl; trong đó heteroaryl được thế bằng 0-2 R^d.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 10\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 SPA.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 5\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 SPA.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 1\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 SPA.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 0,5\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 SPA.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 10\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 5\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 2,5\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 1\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 0,5\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có các trị số IC_{50} hMGAT2 $\leq 0,1\mu M$, nhờ sử dụng thử nghiệm MGAT2 LCMS.

II. Các phương án khác của sáng chế

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm, bao gồm: chất mang được dụng và lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình để tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian để tạo ra hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm còn bao gồm (các) tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó tác nhân trị liệu bổ sung là, ví dụ, chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DPP4) (ví dụ, một thành phần được chọn trong số saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin và alogliptin).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2.

Các ví dụ về các bệnh hoặc các rối loạn có liên quan đến hoạt tính của MGAT2 có thể được ngăn ngừa, điều biến, hoặc được điều trị nhờ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết, suy yếu khả năng dung nạp đường, bệnh đái tháo đường thai kỳ, kháng insulin, chứng tăng insulin huyết, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) bao gồm bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh vông mạc, bệnh thần kinh, bệnh thận, sự chậm hồi phục vết thương, bệnh xơ vữa động mạch và di chứng của nó, chức năng tim bất thường, thiếu máu cơ tim, bệnh đột quỵ, hội chứng trao đổi chất, tăng huyết áp, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh rối loạn mỡ máu, mỡ trong máu cao, tăng triglycerit huyết, chứng bệnh dư cholesterol huyết, giảm lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), tăng lipoprotein tỷ trọng cao (LDL), bệnh thiếu máu cục bộ không do tim, các rối loạn lipid, và bệnh glôcôm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết, bệnh đái tháo đường thai kỳ, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu, và tăng huyết áp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng

chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh đái tháo đường.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng chứng tăng đường huyết.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh béo phì.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh rối loạn mỡ máu.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình, hoặc, tùy ý, kết hợp với một hợp chất khác theo sáng chế và/hoặc ít nhất một loại tác nhân trị liệu khác để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng chứng tăng huyết áp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng cho việc trị liệu.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng cho việc trị liệu để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2.

Theo một phương án khác, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tác nhân trị liệu thứ nhất và thứ hai để sử dụng để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2, trong đó tác nhân trị liệu thứ nhất là hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn là, tác nhân trị liệu thứ hai là, ví dụ, chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DPP4) (ví dụ, một thành phần được chọn trong số saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin và alogliptin).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) tác nhân trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt khi trị liệu.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) tác nhân trị liệu bổ sung để dùng đồng thời, tách biệt hoặc lần lượt khi điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2.

Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc trị đái tháo đường khác và/hoặc một hoặc nhiều loại chất trị liệu khác mà chúng có thể được cấp qua đường miệng trong cùng một dạng liều lượng, ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng tách biệt hoặc bằng cách tiêm. Loại thuốc trị đái tháo đường khác có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với chất ức chế MGAT2 theo sáng chế có thể là một, hai, ba hoặc nhiều thuốc trị đái tháo đường hoặc các chất trị bệnh tăng đường huyết mà chúng có thể được cấp qua đường miệng trong cùng một dạng liều lượng, ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng tách biệt, hoặc bằng cách tiêm để tạo ra tác dụng được lý bổ sung.

Các thuốc trị đái tháo đường được sử dụng kết hợp với chất ức chế MGAT2 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc làm phân tiết insulin hoặc các thuốc làm tăng nhạy cảm với insulin, các chất ức chế MGAT2 khác, hoặc các thuốc trị đái tháo đường khác. Các tác nhân này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DP4) (ví dụ, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin và vildagliptin), các biguanua (ví dụ, metformin và phenformin), các sulfonyleure (ví dụ, glyburit, glimepirit và glipizit), chất ức chế glucosidaza (ví dụ, acarbose, miglitol), các chất chủ vận PPAR γ như các thiazolidindion (ví dụ, rosiglitazon và pioglitazon), các chất chủ vận kép PPAR α/γ (ví dụ, muraglitazar, tesaglitazar và aleglitazar), các chất hoạt hóa glucokinaza, các chất điều biến thụ thể GPR40 (ví dụ, TAK-875), các chất điều biến thụ thể GPR119 (ví dụ, MBX-2952, PSN821, và APD597), các chất ức chế nhân tố vận chuyển-2 natri-glucoza (SGLT2) (ví dụ, dapagliflozin, canagliflozin và remagliflozin), các chất ức chế 11 β -HSD-1 (ví dụ, MK-0736, BI35585, BMS-823778, và LY2523199), các chất tương tự amylin như pramlintit, và/hoặc insulin.

Chất ức chế MGAT2 theo sáng chế cũng có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chán ăn và/hoặc giảm cân như diethylpropion, phendimetrazin, phentermin, orlistat, sibutramin, lorcaserin, pramlintit, topiramate, các chất đối kháng thụ thể MCHR1, oxyntomodulin, naltrexon, peptide Amylin, các chất điều biến thụ thể

NPY Y5, các chất điều biến thụ thể NPY Y2, các chất điều biến thụ thể NPY Y4, cetilistat, các chất điều biến thụ thể 5HT_{2c}, và tương tự. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất chủ vận của thụ thể peptid-1 tương tự glucagon (GLP-1 R), như exenatit, liraglutit, GPR-1(1-36) amit, GLP-1(7-36) amit, GLP-1(7-37), chúng có thể được cấp qua đường tiêm truyền, qua mũi, hoặc bằng các dụng cụ qua da hoặc đặt trong máu.

Chất ức chế MGAT2 theo sáng chế cũng có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại chất trị liệu khác, như các chất ức chế DGAT, thuốc hạ LDL như các statin (các chất ức chế HMG CoA reductaza) hoặc các chất ức chế hấp thu cholesteol, các chất điều biến PCSK9, các thuốc làm tăng HDL như các chất ức chế CETP.

Sáng chế bao hàm tất cả các kết hợp của các khía cạnh được ưu tiên của sáng chế đã nêu ở đây. Cần hiểu rằng bất kỳ và tất cả các phương án theo sáng chế có thể được kết hợp với phương án khác bất kỳ hoặc các phương án để mô tả cho các phương án bổ sung. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố riêng rẽ của các phương án này là thể hiện cho một phương án độc lập của nó. Hơn thế nữa, yếu tố bất kỳ của một phương án là để kết hợp với bất kỳ và toàn bộ các yếu tố khác từ phương án bất kỳ để mô tả cho một phương án bổ sung.

III. Các thuật ngữ hóa học

Trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, một tên hoặc công thức hóa học nhất định sẽ bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể và quang học và các chất triệt quang của chúng khi các chất đồng phân như vậy tồn tại. Trừ khi có chỉ dẫn khác được chỉ ra, tất cả các dạng không đối xứng (đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang) và triệt quang là nằm trong phạm vi của sáng chế. Nhiều chất đồng phân hình học của các liên kết đôi C=C, các liên kết đôi C=N, các hệ vòng, và tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất này, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy được dự liệu theo sáng chế. Các chất đồng phân hình học Cis- và trans- (hoặc E- và Z-) của các hợp chất theo sáng chế được đề xuất và có thể được phân lập ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc ở dạng đồng phân đã được tách. Các hợp chất này có thể được phân lập ở các dạng hoạt quang hoặc triệt quang. Các dạng hoạt quang có thể được điều chế bằng cách phân giải các dạng triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu có hoạt tính. Tất cả các quy trình được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian được tạo ra ở đây được xem là một phần

của sáng chế. Khi các sản phẩm đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang được điều chế, chúng có thể được tách bằng các phương pháp thông thường, ví dụ, bằng cách sắc ký hoặc kết tinh không hoàn toàn. Tùy thuộc vào các điều kiện quy trình, các sản phẩm cuối theo sáng chế được tạo ra hoặc là ở dạng tự do (trung tính) hoặc ở dạng muối. Cả dạng tự do lẫn dạng muối của các sản phẩm cuối này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Nếu muốn, một dạng của hợp chất có thể được chuyển hóa thành một dạng khác. Bazơ hoặc axit tự do có thể được chuyển hóa thành muối; muối có thể được chuyển hóa thành một hợp chất tự do hoặc một muối khác; hỗn hợp của các hợp chất đồng phân theo sáng chế có thể được tách thành các chất đồng phân Riêng biệt. Các hợp chất theo sáng chế, dạng tự do và các muối của chúng, có thể tồn tại dưới nhiều dạng đồng phân khác nhau, trong đó các nguyên tử hydro được hoán đổi với các phân khác của các phân tử và các liên kết hoá học giữa các nguyên tử của các phân tử nhờ vậy được sắp xếp lại. Cần phải hiểu rằng tất cả các dạng đồng phân, miễn là chúng tồn tại, đều được bao gồm trong sáng chế.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" hoặc "alkylen" được dự liệu để bao gồm các nhóm hydrocarbon béo no cả mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng. Ví dụ, thuật ngữ "C₁ đến C₁₂ alkyl" hoặc "C₁₋₁₂ alkyl" (hoặc alkylen), được dự liệu để bao gồm các nhóm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂ alkyl; thuật ngữ "C₄ đến C₁₈ alkyl" hoặc "C₄₋₁₈ alkyl" (hoặc alkylen), được dự liệu để bao gồm các nhóm C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, và C₁₈ alkyl. Ngoài ra, ví dụ, thuật ngữ "C₁ đến C₆ alkyl" hoặc "C₁₋₆ alkyl" biểu thị alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl có thể là không được thế hoặc được thế với ít nhất một hydro là được thay thế bằng một nhóm hoá học khác. Các nhóm alkyl được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, *t*-butyl), và pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl). Khi thuật ngữ "C₀ alkyl" hoặc "C₀ alkylen" được sử dụng, thì nó được dự liệu để biểu thị cho một liên kết trực tiếp.

Thuật ngữ "alkenyl" hoặc "alkenylen" được dự liệu để bao gồm các mạch hydrocarbon có cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng và một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai, liên kết đôi cacbon-cacbon có thể xuất hiện ở điểm bên bất kỳ dọc theo mạch. Ví dụ, thuật ngữ "C₂ đến C₆ alkenyl" hoặc "C₂₋₆ alkenyl" (hoặc alkenylen), được dự liệu để bao gồm các nhóm C₂, C₃, C₄, C₅, và C₆ alkenyl. Các ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-

propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-metyl-2-propenyl, và 4-metyl-3-pentenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" hoặc "alkynylen" được dự liệu để bao gồm các mạch hydrocacbon có cấu hình mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, liên kết ba cacbon-cacbon có thể xuất hiện ở điểm bên bất kỳ dọc theo mạch. Ví dụ, thuật ngữ "C2 đến C6 alkynyl" hoặc "C2-6 alkynyl" (hoặc alkynylen), được dự liệu để bao gồm các nhóm C2, C3, C4, C5, và C6 alkynyl; như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl.

Khi thuật ngữ "mạch hydrocacbon" được sử dụng, thì nó được dự liệu để bao gồm "alkyl", "alkenyl" và "alkynyl", trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkyloxy" chỉ nhóm -O-alkyl. Ví dụ, thuật ngữ "C1 đến C6 alkoxy" hoặc "C1-6 alkoxy" (hoặc alkyloxy), được dự liệu để bao gồm các nhóm C1, C2, C3, C4, C5, và C6 alkoxy. Các nhóm alkoxy được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), và *t*-butoxy. Tương tự, thuật ngữ "alkylthio" hoặc "thioalkoxy" là nhóm alkyl như được xác định ở trên với số nguyên tử cacbon được chỉ ra được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ metyl-S- và etyl-S-.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iodo. Thuật ngữ "haloalkyl" được dự liệu để bao gồm các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng, được thế bằng 1 hoặc nhiều halogen. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, florometyl, diflorometyl, triflorometyl, trichlorometyl, pentafloroetyl, pentacloroetyl, 2,2,2-trifloroetyl, heptafloropropyl, và heptacloropropyl. Các ví dụ về haloalkyl cũng bao gồm "floroalkyl" được dự liệu để bao gồm các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số lượng nguyên tử cacbon đặc trưng, được thế bằng 1 hoặc nhiều nguyên tử flo.

Thuật ngữ "haloalkoxy" hoặc "haloalkyloxy" chỉ nhóm haloalkyl như được xác định ở trên với số nguyên tử cacbon được chỉ ra được gắn vào qua cầu nối oxy. Ví dụ, thuật ngữ "C1-6 haloalkoxy", được dự liệu để bao gồm các nhóm C1, C2, C3, C4, C5, và C6 haloalkoxy. Các ví dụ về haloalkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflorometoxy, 2,2,2-trifloroetoxi, và pentaflorothoxy. Tương tự, thuật ngữ "haloalkylthio" hoặc "thiohaloalkoxy" chỉ nhóm haloalkyl như được xác định ở trên với

số nguyên tử cacbon được chỉ ra được gắn vào qua cầu nối lưu huỳnh; ví dụ triflorometyl-S-, và pentafloroetyl-S-.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ nhóm alkyl đã được đóng vòng, bao gồm các hệ vòng một, hai hoặc đa-nhân. Ví dụ, thuật ngữ "C₃ đến C₆ xycloalkyl" hoặc "C₃₋₆ xycloalkyl" được dự liệu để bao gồm các nhóm C₃, C₄, C₅, và C₆ xycloalkyl. Các nhóm xycloalkyl được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và norbornyl. Các nhóm xycloalkyl mạch nhánh như 1-metyl xyclopropyl và 2-metyl xyclopropyl được bao gồm trong định nghĩa của thuật ngữ "xycloalkyl". Thuật ngữ "xycloalkenyl" chỉ nhóm alkenyl đã được đóng vòng. C₄₋₆ xycloalkenyl được dự liệu để bao gồm các nhóm C₄, C₅, và C₆ xycloalkenyl. Các nhóm xycloalkenyl được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vòng cacbon," "carboxycyl," hoặc "gốc vòng cacbon" được dự liệu để chỉ các vòng bên một vòng hoặc hai vòng có 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 cạnh hoặc các vòng hai vòng hoặc ba vòng bên có 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13 cạnh, bất kỳ trong số này có thể là no, no một phần, không no hoặc thơm. Các ví dụ về các vòng cacbon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, adamantyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, xyclooctadienyl, [3.3.0]bixyclooctan, [4.3.0]bixyclononan, [4.4.0]bixyclodecan (đecalin), [2.2.2]bixyclooctan, florenyl, phenyl, naphtyl, indanyl, adamantyl, anthraxenyl, và tetrahyđronaphtyl (tetralin). Như được thể hiện ở trên, các vòng được nối cầu cũng được bao gồm trong định nghĩa của vòng cacbon (ví dụ, [2.2.2]bixyclooctan). Các vòng cacbon được ưu tiên, trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, indanyl, và tetrahyđronaphtyl. Khi thuật ngữ "vòng cacbon" được sử dụng, thì nó được dự liệu để bao gồm "aryl". Vòng được nối cầu xuất hiện khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử cacbon nối hai nguyên tử cacbon không liên kề. Các cầu nối được ưu tiên gồm một hoặc hai nguyên tử cacbon. Lưu ý rằng cầu nối thường chuyển hóa vòng một vòng thành vòng ba vòng. Khi vòng được nối cầu, các phân tử thể liên quan đến vòng cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vòng cacbon hai vòng" hoặc "nhóm vòng cacbon hai vòng" được dự liệu để chỉ hệ vòng vòng cacbon có 9 hoặc 10 cạnh bên chứa hai vòng đã được ngưng tụ và gồm các nguyên tử cacbon. Trong số hai vòng đã được ngưng tụ, một vòng là vòng benzo được ngưng tụ với vòng thứ hai; và vòng thứ hai này

là vòng cacbon có 5 hoặc 6 cạnh no, không no một phần, hoặc không no. Nhóm vòng cacbon hai vòng này có thể được gắn vào nhóm đối xứng của nó ở nguyên tử cacbon bất kỳ mà sẽ dẫn đến tạo ra một cấu trúc bền. Nhóm vòng cacbon hai vòng được mô tả ở đây có thể được thế trên cacbon bất kỳ nếu hợp chất thu được là bền. Các ví dụ về nhóm vòng cacbon hai vòng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, naphtyl, 1,2-dihiđronaphtyl, 1,2,3,4-tetrahiđronaphtyl, và indanyl.

Các nhóm "aryl" chỉ các hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng, bao gồm, ví dụ, phenyl, và naphtyl. Gốc aryl là đã biết và được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (15th ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York, 2007. Thuật ngữ "C₆₋₁₀ aryl" chỉ phenyl và naphtyl.

Thuật ngữ "benzyl," khi được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm metyl trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm phenyl.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị vòng," "heteoxyclyl," hoặc "nhóm dị vòng" được dự liệu để chỉ các vòng dị vòng một vòng hoặc hai vòng bền có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc các vòng dị vòng đa vòng bền có 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cạnh no, không no một phần, hoặc hoàn toàn không no, và có chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S; và bao gồm nhóm đa vòng bất kỳ trong đó bất kỳ trong số các vòng dị vòng đã định nghĩa ở trên được ngưng tụ với vòng benzen. Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, N,O và S(O)_p, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc một phần tử thế khác, nếu đã được xác định). Vòng dị vòng có thể được gắn vào nhóm đối xứng của nó ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon dẫn đến tạo ra một cấu trúc bền. Các vòng dị vòng được mô tả ở đây có thể được thế trên cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là bền. Nitơ trong dị vòng này có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Được ưu tiên là khi tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng lớn hơn 1, thì các nguyên tử khác loại này không liên kết với nhau. Được ưu tiên là tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng không lớn hơn 1. Khi thuật ngữ "dị vòng" được sử dụng, thì nó được dự liệu để bao gồm heteoaryl.

Ví dụ về các dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, azetidiny, azoxinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, cromanyl, chromenyl, xinolinyl, decahydroquinolinyl,

2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, imidazolopyridinyl, indolnyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3*H*-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isocromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolopyridinyl, isoxazolyl, isoxazolopyridinyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolopyridinyl, oxazolidinylperimidinyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranly, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, 2-pyrolidonyl, 2*H*-pyrolyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidinyl, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyridinyl, tienothiazolyl, tienooxazolyl, tienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và xanthenyl. Cũng bao gồm là vòng đã được ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Ví dụ về các dị vòng có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoxazolopyridinyl, quinazolinyl, quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, và pyrazolopyridinyl.

Ví dụ về các dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl,

triazinyl, và triazolyl. Cũng bao gồm là vòng đã được ngưng tụ và các hợp chất spiro chứa, ví dụ, các dị vòng nêu trên.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị vòng hai vòng" hoặc "nhóm dị vòng hai vòng" được dự liệu để chỉ hệ vòng có 9 hoặc 10 cạnh bên chứa hai vòng được ngưng tụ và gồm các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Trong số hai vòng được ngưng tụ, một vòng là vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm vòng heteroaryl có 5 cạnh, vòng heteroaryl có 6 cạnh hoặc vòng benzo, mỗi vòng được ngưng tụ với một vòng thứ hai. Vòng thứ hai là vòng một vòng có 5 hoặc 6 cạnh no, không no một phần, hoặc không no, và bao gồm dị vòng có 5 cạnh, dị vòng có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (với điều kiện vòng thứ nhất không là benzo khi vòng thứ hai là vòng cacbon).

Nhóm dị vòng hai vòng có thể được gắn vào nhóm đối xứng của nó ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon dẫn đến một cấu trúc bền. Nhóm dị vòng hai vòng được mô tả ở đây có thể được thế trên cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ nếu hợp chất thu được là bền. Được ưu tiên là khi tổng số các nguyên tử S và O trong dị vòng lớn hơn 1, thì các nguyên tử khác loại này không liên kề với nhau. Sẽ tốt hơn nếu tổng số các nguyên tử S và O trong dị vòng không lớn hơn 1.

Ví dụ về nhóm dị vòng hai vòng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, 1*H*-indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, cromanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny, và 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" được dự liệu để chỉ các hydrocacbon thơm một vòng và đa vòng bên chứa ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, benzodioxolanyl, và benzodioxan. Các nhóm heteroaryl là được thế hoặc không được thế. Nguyên tử nitơ là được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc một phần tử thế khác, nếu đã được xác định). Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, N,O và S(O)_p, trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2).

Ví dụ về heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, và triazolyl.

Các vòng được liên kết cầu nối cũng được bao gồm trong định nghĩa của dị vòng. Một vòng được liên kết cầu nối vòng xuất hiện khi một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba, nguyên tử (tức là, C, O, N, hoặc S) liên kết hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liên kề nhau. Ví dụ về các vòng được liên kết cầu nối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, và nhóm cacbon-nitơ. Lưu ý rằng liên kết cầu nối thường chuyển hóa vòng một vòng thành vòng ba vòng. Khi vòng có liên kết cầu nối, thì phân tử thế đã đề cập cho vòng cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Thuật ngữ "ion trái dấu" được sử dụng để thể hiện cho các loại mang điện tích âm như clorua, bromua, hydroxit, axetat, và sulfat hoặc các loại mang điện tích dương như natri (Na^+), kali (K^+), amoni (R_nNH_m^+ where $n=0-4$ và $m=0-4$) và tương tự.

Khi vòng có đường đứt nét được sử dụng trong cấu trúc vòng, thì có nghĩa là cấu trúc vòng có thể là no, no một phần hoặc không no.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm bảo vệ amin" chỉ nhóm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ để bảo vệ cho các nhóm amin bên với chất khử este, là nhóm hydrazin được thế hai lần, $\text{R}^4\text{-M}$ và $\text{R}^7\text{-M}$, ái nhân, chất khử hydrazin, chất hoạt hóa, kiềm mạnh, bazơ amin đã gây cản trở và tác nhân vòng hóa. Các nhóm bảo vệ amin thích ứng với các tiêu chí này bao gồm các loại đã liệt kê trong các ấn phẩm: Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) và *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, New York (1981). Các ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau: (1) các axyl như formyl, trifloroaxetyl, phtalyl, và p-toluensulfonyl; (2) các carbamat thơm như benzyloxycarbonyl (Cbz) và các benzyloxycarbonyl được thế, 1-(p-biphenyl)-1-metyloxy carbonyl, và 9-florenylmetyloxy carbonyl (Fmoc); (3) các carbamat béo như *tert*-butyloxycarbonyl (Boc), etoxy carbonyl, diisopropylmetyloxy carbonyl, và alyloxy carbonyl; (4) các alkyl carbamat vòng như cyclopentylmetyloxy carbonyl và adamantylmetyloxy carbonyl; (5) các alkyl như triphenylmetyl và benzyl; (6) trialkylsilan như trimetylsilan; (7) các nhóm chứa thiol như phenylthio carbonyl và dithiasuccinoyl; và (8) các alkyl như triphenylmetyl,

metyl, và benzyl; và các alkyl được thế như 2,2,2-tricloetyl, 2-phenyletyl, và *t*-butyl; và các trialkylsilan như trimetylsilan.

Như được nêu ở đây, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là ít nhất một nguyên tử hydro được thay bằng một nhóm khác hydro, với điều kiện các hóa trị bình thường được duy trì và sự thay thế dẫn đến hợp chất bền. Các liên kết đôi trong vòng, khi được sử dụng ở đây, là liên kết đôi được tạo ra giữa hai nguyên tử liền kề trên vòng (ví dụ, C=C, C=N, hoặc N=N).

Trong trường hợp trong đó có các nguyên tử nitơ (ví dụ, các amin) trong các hợp chất theo sáng chế, thì chúng có thể được chuyển hóa thành các N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, mCPBA và/hoặc các hydro peroxit) để cho các hợp chất khác theo sáng chế. Do vậy, các nguyên tử nitơ theo sáng chế được chỉ ra được xem là bao gồm cả nitơ và lẫn các dẫn xuất N-oxit ($N \rightarrow O$) của nó.

Khi biến số bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần hoặc công thức bất kỳ cho một hợp chất, thì định nghĩa của nó mỗi khi có mặt là độc lập với định nghĩa của nó ở một trường hợp xuất hiện khác. Do vậy, ví dụ, nếu một nhóm được chỉ ra là được thế bằng 0-3 R, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng đến ba nhóm R, và mỗi khi có mặt R được chọn độc lập từ định nghĩa của R.

Khi một liên kết với một phân tử thế được chỉ ra là cầu nối liên kết hai nguyên tử trong vòng, thì phân tử thế như vậy có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trên vòng. Khi phân tử thay thế được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử mà ở đó phân tử thế được liên kết với phần còn lại của hợp chất có một công thức nhất định, thì phân tử thế như vậy có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ trong phân tử thế như vậy.

Sự kết hợp của phân tử thế và/hoặc các biến chỉ được cho phép nếu như sự kết hợp như vậy dẫn đến các hợp chất bền.

Thuật ngữ "được dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, các chất liệu, các chế phẩm, và/hoặc các dạng liều lượng, trong phạm vi đánh giá của người có hiểu biết trung bình y học, thích hợp để sử dụng cho việc tiếp xúc với các mô của người và các động vật mà không có độc tính quá mức, sự kích thích, đáp ứng dị ứng, và/hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương đồng với tỷ lệ có ích/gây hại có thể chấp nhận được.

Khi được sử dụng ở đây, "muối được dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của chúng. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các nhóm bazơ như các amin; và các muối kiềm hoặc hữu cơ của các nhóm có tính axit như các axit carboxylic. Các muối được

dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường như vậy bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ như các axit clohydric, hydrobromic, sulphuric, sulfamic, phosphoric, và nitric; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như các axit axetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, metanesulfonic, etan disulfonic, oxalic, và isethionic, và tương tự.

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa nhóm bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bởi phản ứng của dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này với một lượng theo hệ số tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; Nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được chỉ ra trong ấn phẩm: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012).

Sáng chế được dự liệu để bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử có mặt trong các hợp chất này. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau khối lượng. Ví dụ và không nhằm giới hạn, các đồng vị của hydro bao gồm đơteri và triti. Các đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất đã được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bởi các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bởi các quy trình chất tương tự như được mô tả ở đây, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu phóng xạ thích hợp thay vào chỗ chất phản ứng không được đánh dấu phóng xạ được sử dụng.

Thuật ngữ "solvat" chỉ sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi, vô cơ hoặc hữu cơ. Sự kết hợp vật lý này bao gồm các liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. Các phân tử dung môi trong solvat có thể có mặt với sự sắp xếp thông thường và/hoặc sự sắp xếp không bình thường. Solvat này có thể chứa hoặc là lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc không theo hệ số tỷ lệ của các phân tử dung môi. Thuật ngữ "solvat" bao hàm cả loại solvat pha dung dịch lẫn loại solvat có thể phân lập được. Các solvat được lấy

làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrat, các etanolat, các metanolat, và các isopropanolat. Các phương pháp solvat hóa nói chung là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chữ viết tắt khi được sử dụng ở đây, được có nghĩa như sau: "1 x" là chữ viết tắt cho một lần, "2 x" là chữ viết tắt cho hai lần, "3 x" là chữ viết tắt cho ba lần, "°C" là chữ viết tắt cho độ C, "eq" là chữ viết tắt cho đương lượng, "g" là chữ viết tắt cho gam, "mg" là chữ viết tắt cho miligam, "L" là chữ viết tắt cho lít, "mL" là chữ viết tắt cho mililít, "µL" là chữ viết tắt cho microlít, "N" là chữ viết tắt cho bình thường, "M" là chữ viết tắt cho mol, "mmol" là chữ viết tắt cho milimol, "min" là chữ viết tắt cho phút, "h" là chữ viết tắt cho giờ, "rt" là chữ viết tắt cho nhiệt độ trong phòng, "RT" là chữ viết tắt cho thời gian lưu, "atm" là chữ viết tắt cho atmosphe, "psi" là chữ viết tắt cho pao trên inơ vuông, "conc." là chữ viết tắt cho cô đặc, "aq" là chữ viết tắt cho "nước", "sat" hoặc "sat'd" cho no, "MW" là chữ viết tắt cho trọng lượng phân tử, "mp" là chữ viết tắt cho điểm nóng chảy, "MS" hoặc "Mass Spec" là chữ viết tắt cho Phổ khối, "ESI" là chữ viết tắt cho phổ khối phun điện ion hoá, "HR" là chữ viết tắt cho sự phân giải cao, "HRMS" là chữ viết tắt cho Phổ khối phân giải cao, "LCMS" là chữ viết tắt cho Phổ khối sắc ký lỏng, "HPLC" là chữ viết tắt cho sắc ký lỏng cao áp, "RP HPLC" là chữ viết tắt cho HPLC đảo pha, "TLC" hoặc "tlc" là chữ viết tắt cho sắc ký lớp mỏng, "NMR" là chữ viết tắt cho quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân, "nOe" là chữ viết tắt cho quang phổ hiệu ứng Overhauser hạt nhân, "¹H" là chữ viết tắt cho proton, "δ" là chữ viết tắt cho delta, "s" là chữ viết tắt cho vạch đơn, "d" là chữ viết tắt cho vạch đôi, "t" là chữ viết tắt cho vạch ba, "q" là chữ viết tắt cho vạch bốn, "m" là chữ viết tắt cho vạch bội, "br" là chữ viết tắt cho vạch rộng, "Hz" là chữ viết tắt cho héc, và "α", "β", "R", "S", "E", "Z" và "ee" là các ký hiệu hóa học lập thể quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Me	metyl
Et	etyl
Pr	propyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Bu	butyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl

Ph	phenyl
Bn	benzyl
Hex	hexans
MeOH	metanol
EtOH	etanol
i-PrOH hoặc IPA	isopropanol
AcOH hoặc HOAc	axetic axit
Ag ₂ CO ₃	bạc cacbonat
AgOAc	bạc axetat
CDCl ₃	deutero-clorofom
CHCl ₃	clorofom
cDNA	ADN bổ trợ
DCC	<i>N,N'</i> -điyclohexylcarbodiimit
DIAD	điisopropyl azodicarboxylat
DMA	đimetylamin
DME	đimetylete
DMF	đimetyl formamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
EtOAc	etyl axetat
Et ₂ O	dietyl ete
AlCl ₃	nhôm clorua
Boc	<i>tert</i> -butyloxycacbonyl
CH ₂ Cl ₂	diclorometan
CH ₃ CN hoặc ACN	axetonitril
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat
HCl	axit clohydric
H ₂ SO ₄	axit sulphuric
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KCN	kali xyanua
mCPBA hoặc m-CPBA	axit <i>meta</i> -cloroperbenzoic

Pd/C	paladi trên cacbon
PhSO ₂ Cl	benzensulfonyl clorua
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	điisopropyletylamin
PS	polystyren
SFC	sắc ký lỏng siêu đến hạn
SiO ₂	silica oxit
SnCl ₂	thiếc(II) clorua
TBAT	tetrabutylamoni triphenyđiflorosilicat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloroaxetic
THF	tetrahydrofuran
KOAc	kali axetat
MgSO ₄	magie sulfat
NaCl	natri clorua
NaH	natri hyđrua
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaOH	hydroxit natri
Na ₂ SO ₃	natri sulfit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NH ₃	amoniac
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
LG	rời khỏi nhóm
Pd ₂ dba ₃	tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0)
selectFluor	<i>N</i> -floro- <i>N'</i> -metyl-trietylendiamin bis(tetrafloroborat)

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở dưới, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hóa học tổng hợp hữu cơ, hoặc bởi các cải biến của chúng như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả ở dưới. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi

hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp cho các chất phản ứng và các chất liệu được sử dụng và thích hợp cho các biến đổi được thực hiện. Cần phải hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ là tính năng có mặt trong phân tử cần phải phù hợp với các biến đổi được đề xuất. Điều này đôi khi sẽ đòi hỏi sự phán đoán để cải biến trình tự của các bước tổng hợp để lựa chọn một sơ đồ quy trình cụ thể so với một qua trình khác để tạo ra hợp chất được mong muốn của sáng chế.

Các hợp chất mới theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và các kỹ thuật được mô tả trong phần này. Ngoài ra, trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp được mô tả ở dưới, cần phải hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, áp suất phản ứng, nhiệt độ phản ứng, khoảng thời gian thử nghiệm và các phương pháp xử lý, là được chọn theo các tiêu chuẩn điều kiện cho phản ứng này, chúng sẽ được ghi nhận một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sự giới hạn cho phân tử thể tương hợp với các điều kiện phản ứng sẽ biết rõ được một cách dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các phương pháp khác nhau phải được sử dụng sau đó.

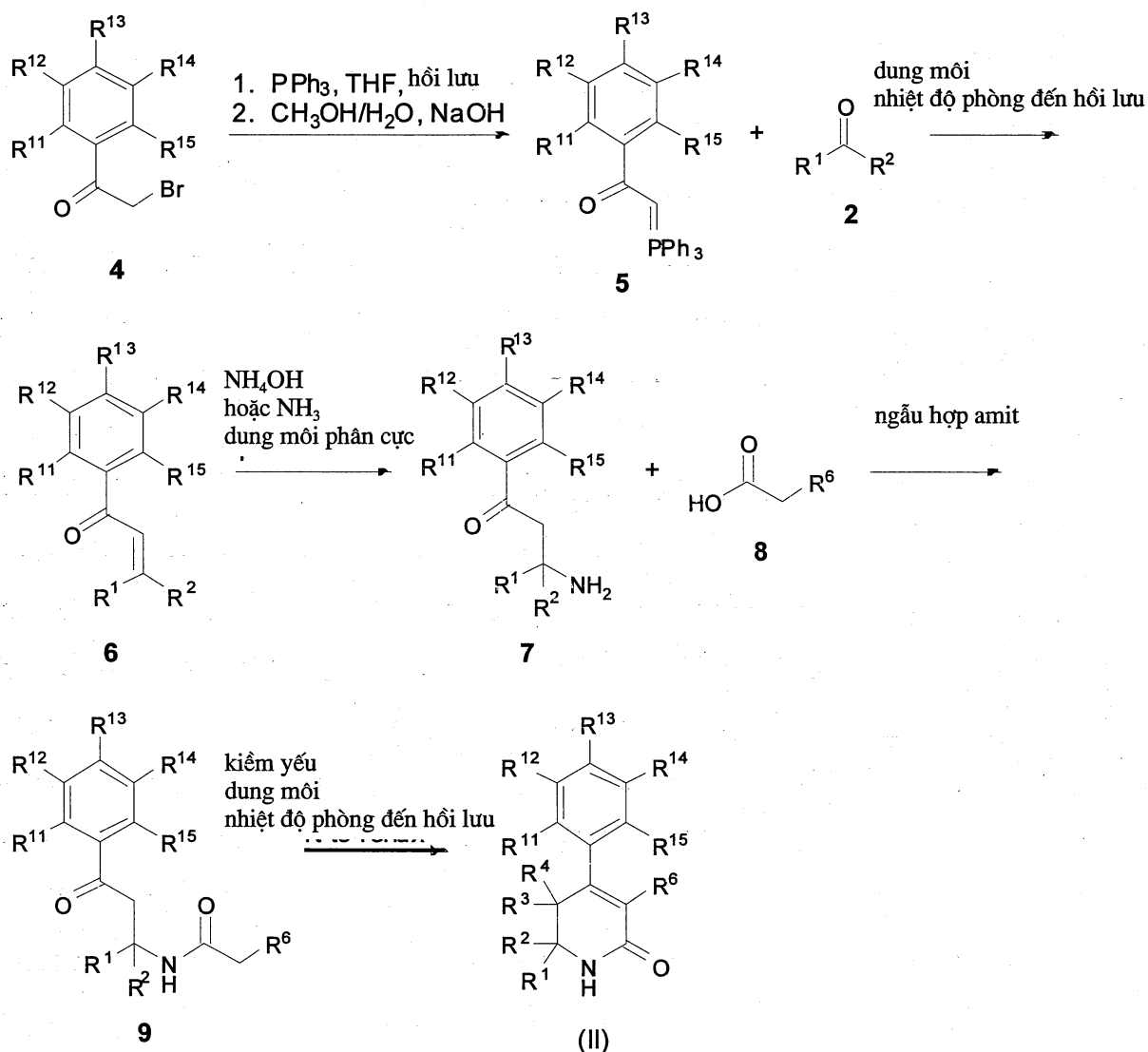
Quy trình tổng hợp

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bởi các quy trình được lấy làm ví dụ các Sơ đồ và các ví dụ thực hiện ở dưới, cũng như các phương pháp đã được công bố trong các tài liệu chuyên ngành được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất phản ứng và các phương pháp được lấy làm ví dụ cho các phản ứng này được đưa ra trong các ví dụ thực hiện ở dưới. Sự bảo vệ và khử nhóm bảo vệ trong các quy trình ở dưới có thể được tiến hành bởi các phương pháp nói chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem ấn phẩm: Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Các phương pháp chung để tổng hợp hữu cơ và biến đổi nhóm chức có thể thấy trong các ấn phẩm: Trost, B.M. and Fleming, I., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M. B. and March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. and Taylor, R. J. K., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock,

R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), và các trích dẫn trong đó.

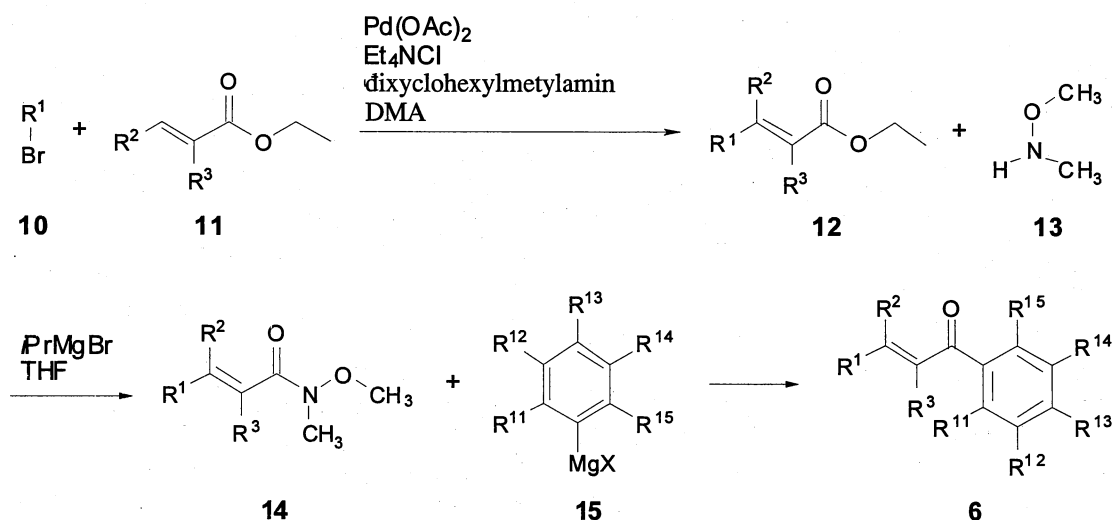
Ví dụ, các hợp chất có công thức (II), trong đó $R^3 = R^4 = H$, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 2. α -bromketon 4 được kết hợp với triphenylphosphin trong dung môi như THF, CH_2Cl_2 hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Hợp chất trung gian triphenylphosphoni bromua được xử lý bằng bazơ, như NaOH, trong dung môi như metanol và nước để tạo ra phospho ylit 5. Phospho ylit 5 được gia nhiệt đến $80^\circ C$ cùng với keton 2 trong dung môi thích hợp như THF hoặc DMSO để tạo ra keton chưa bão hòa α, β 6, có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân E/Z. Sự chiếu vi sóng có thể được áp dụng để rút ngắn thời gian phản ứng. Keton chưa bão hòa α, β 6 được xử lý bằng dung dịch nước NH_4OH đặc trong dung môi như DMSO trong bình kín để tạo ra amin 7. Theo cách khác, alken 6 có thể được xử lý bằng NH_3 trong dung môi như DMSO hoặc DMSO và metanol trong bình kín để tạo ra amin 7. Amin 7 được ngưng hợp với axit carboxylic 8 bằng cách sử dụng các phản ứng tạo liên kết amit khác nhau. Ví dụ, axit carboxylic 8 có thể được chuyển hóa thành axit clorua tương ứng bằng cách sử dụng oxalyl clorua trong dung môi như CH_2Cl_2 và DMF xúc tác. Theo cách khác, khi R^6 là amit hoặc dị vòng, axit carboxylic 8 có thể được hoạt hóa bằng cách sử dụng triphenylphosphin và trichloroaxetonitril trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 . Các axit clorua đã tạo ra như vậy được kết hợp với amin 7 trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc CH_2Cl_2 và DMF với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là pyridin. Khi R^2 là CF_3 , sự đóng vòng amit 9 thành hợp chất có công thức (I) thường xảy ra trong quá trình xử lý cho amit 9; ví dụ, khi dung dịch EtOAc của amit 9 được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Khi sự đóng vòng không xảy ra trong các điều kiện này, thì sự đóng vòng có thể được thực hiện bởi việc khuấy amit 9 với sự có mặt của kiềm yếu như piperidin trong dung môi thích hợp như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Sơ đồ 2



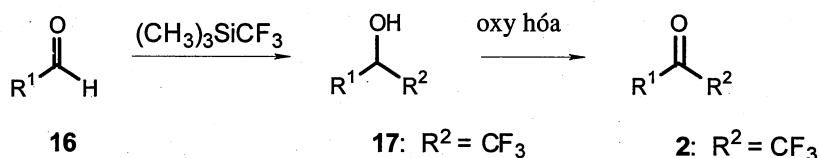
Một quy trình tổng hợp khác cho keton chưa bão hòa α,β 6, trong đó R^1 là $-(\text{CH}_2)_m-$ (phenyl được thế bằng 0-2 R^b) và $m = 0$, được thể hiện trong Sơ đồ 3. Aryl bromua 10 và este chưa bão hòa α,β 11 được liên hợp bằng cách sử dụng paladi (II) axetat, tetrabutylamoni clorua và đixyclohexylamin trong DMA ở 110°C . Este chưa bão hòa α,β 12 được kết hợp với *O,N*-đimetylhydroxyl-amin 13 với sự có mặt của kiềm mạnh như iso-propylmagie bromua trong dung môi không proton như THF. Amit chưa bão hòa α,β 14 được kết hợp với aryl magie halogenua 15 để tạo ra keton chưa bão hòa α,β 6. Tính đồng nhất của halogenua trong aryl magie halogenua tùy thuộc vào khả năng dễ kiếm của aryl halogenua được sử dụng để tạo ra chất phản ứng Grignard; thông thường halogenua là clorua hoặc bromua.

Sơ đồ 3



Các α,α,α -trifloroketon không thuộc loại thương phẩm 2, trong đó $\text{R}^2 = \text{CF}_3$, có thể được làm từ aldehyt tương ứng 16 như được thể hiện trong Sơ đồ 4. Aldehyt 16 được phản ứng với trimetyl-(triflorometyl)silan với sự có mặt của nguồn cấp florua, ví dụ xesi florua, bằng cách sử dụng dung môi thích hợp như dimetoxetan ở nhiệt độ trong phòng. Các nguồn cấp florua khác, như kali hydro florua hoặc tetrabutylamoni điflorotriphenylsilicat, và các dung môi khác, như THF hoặc axetonitril và metanol, cũng có thể được sử dụng. Rượu triflorometyl 17 được oxy hóa bằng cách sử dụng, ví dụ, periodinan Dess-Martin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 .

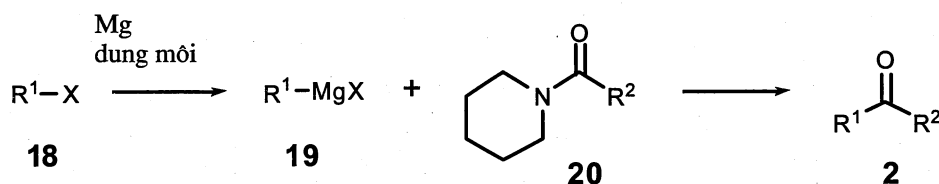
Sơ đồ 4



Các keton có công thức 2 có thể được tạo ra theo Sơ đồ 5. Ví dụ, aryl halogenua 18, trong đó x brom và nhóm aryl là một nhóm hóa học thích hợp để tạo ra chất phản ứng Grignard, được kết hợp với magie kim loại với sự có mặt của chất khơi mào như iot trong dung môi thích hợp như THF. Các alkyl halogenua khác có nhóm hóa học thích hợp để tạo ra các chất phản ứng Grignard, các halogenua khác như clo hoặc iot, các dung môi khác như dietyl ete hoặc 1,4-dioxan, và các chất khơi mào khác như 1,2-đibrometen, có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất phản ứng Grignard 19 được kết hợp với amit 20 trong

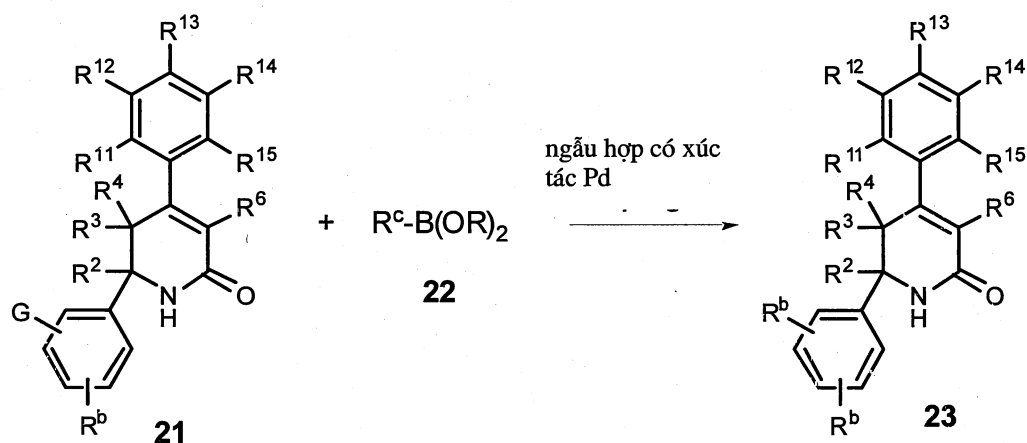
dung môi thích hợp như THF để tạo ra keton 2. Các dung môi khác như 1,4-đioxan hoặc diethyl ete có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sơ đồ 5



Các hợp chất có công thức 23 có $R^3 = R^4 = H$, $R^1 = -(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-2 R^b) trong đó $m = 0$, và ít nhất một $R^b = -(CH_2)_n$ -(X)_t-(CH₂)_m-R^c trong đó $n = m = t = 0$, hoặc $n = m = 0$ và $t = 1$ khi $X = O$ hoặc NH , và R^c là nhóm hóa học thích hợp để tham gia vào các phản ứng ngẫu hợp chéo paladi, thì nó có thể được tạo ra theo Sơ đồ 6. Hợp chất 21 được gia nhiệt cùng với axit boronic 22, trong đó $R = H$, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ bằng cách sử dụng dung môi thích hợp như 1,4-đioxan, toluen, DMF cùng với hoặc không cùng với nước. Axit boronic 22 có thể được thế bằng các chất tương tự axit boronic khác như các boronat este, các trifloborat, và các loại khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất xúc tác paladi thường được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở $Pd(PPh_3)_4$ và $PdCl_2(dppf)$. Các chất xúc tác paladi khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Các bazơ thường được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, K_3PO_4 và K_2CO_3 . Các bazơ khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng. Khi $n = m = 0$ và $t = 1$ khi $X = O$ hoặc NH , thì các biaryl ete hoặc các biarylamin như 23 có thể được tạo ra từ 21 khi $G = OH$. Theo cách khác, các biaryl ete và amin cũng có thể được tạo ra từ 21, khi $G =$ axit boronic hoặc tương đương, thông qua việc ngẫu hợp có xúc tác kim loại với các phenol hoặc amin thích hợp.

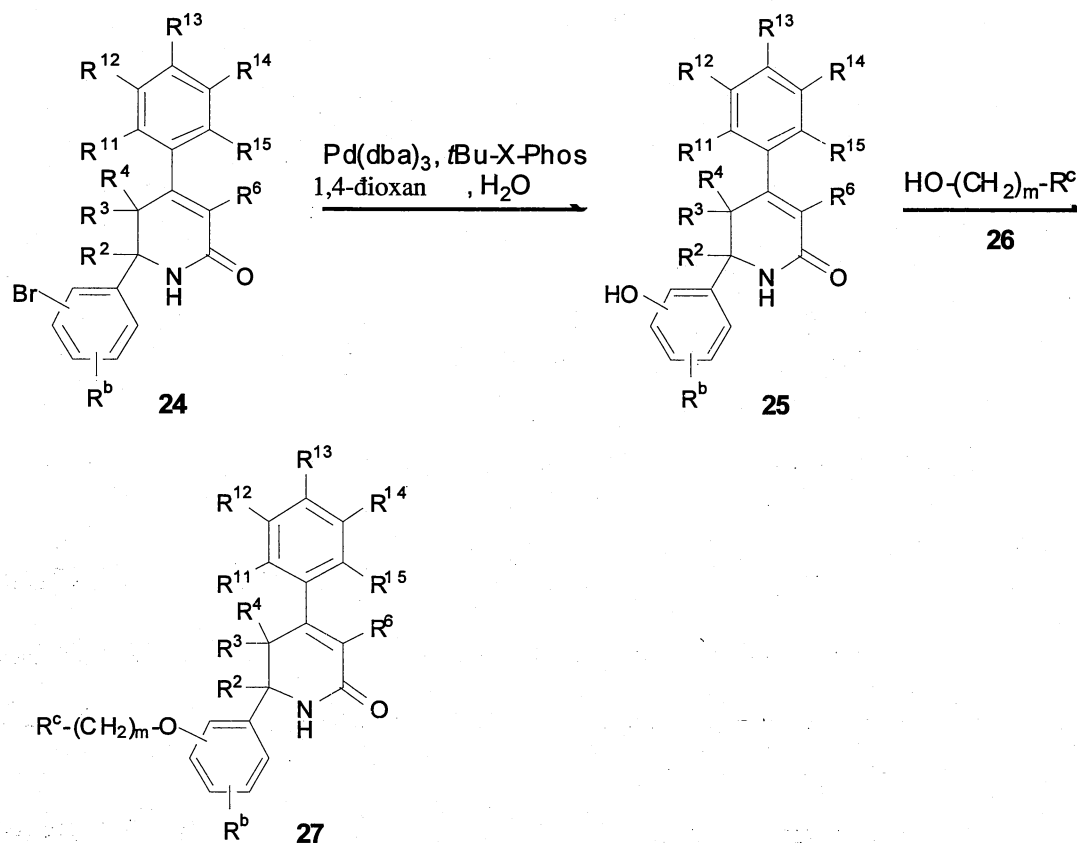
Sơ đồ 6



G = Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, OH, NH₂

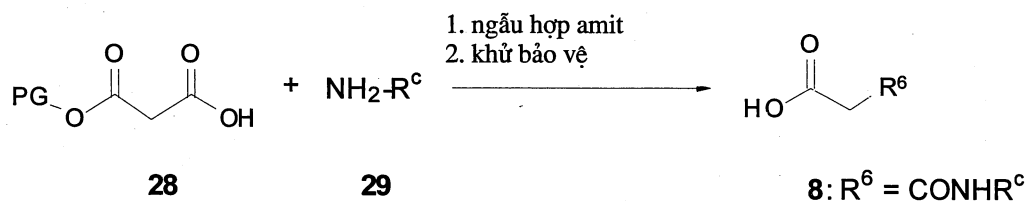
Các hợp chất có công thức 27 có $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_m\text{-(phenyl được thế bằng 0-2 R}^b\text{)}$ trong đó $m = 0$, và ít nhất một $\text{R}^b = -(\text{CH}_2)_n\text{-(X)}_t\text{-(CH}_2)_m\text{-R}^c$ trong đó $n = 0$, $t = 1$, $m = 1-4$ và $\text{X} = \text{O}$, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 7. Bromua 24 được xử lý bằng tris(đibenzylidenaxeton)paladi (0) với sự có mặt của bis(1,1-dimetyletyl)[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin (*t*-butyl-Xphos) sử dụng 1,4-dioxan và nước làm dung môi và KOH làm bazơ. Phenol 25 và rượu 26 được khuấy với sự có mặt của triphenylphosphin và DIAD trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 .

Sơ đồ 7



Axit carboxylic 8, trong đó $\text{R}^6 = \text{CONHRC}^c$, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 8. Mono-este của axit malonic 28, trong đó PG = nhóm benzyl, và amin 29 được ngẫu hợp cùng với nhau bằng cách sử dụng các điều kiện tạo liên kết amit tiêu chuẩn. Ví dụ, việc xử lý axit carboxylic 28 bằng oxalyl clorua trong CH_2Cl_2 và DMF tạo ra axit clorua. Sau đó, axit clorua được kết hợp với amin 29 với sự có mặt của pyridin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 . Phản ứng tạo liên kết amit khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Nhóm benzyl được loại bỏ bằng cách sử dụng tổ hợp của khí hydro và 10% paladi trên cacbon trong dung môi thích hợp như metanol hoặc metanol và EtOAc. Các gốc PG khác và các phương pháp để loại bỏ chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

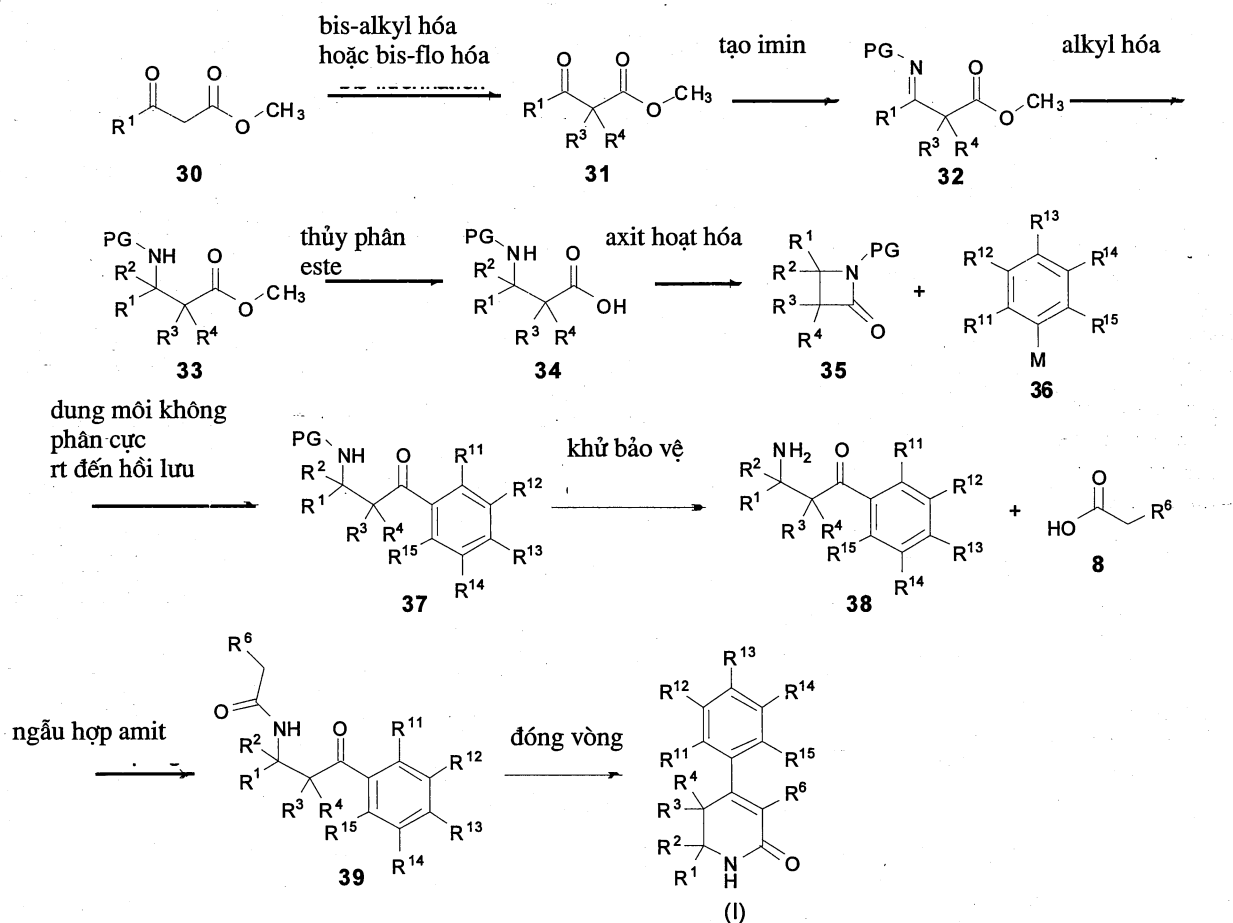
Sơ đồ 8



Các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 và R^4 được kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh, hoặc $R^3 = R^4 = F$, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 9. Ví dụ, để tổng hợp các hợp chất cho Công thức (I) trong đó R^3 và R^4 được kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng 3 cạnh (tức là, xyclopropyl), β -ketoeste 30 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cùng với 1,2-dibromoetan với sự có mặt của bazơ, ví dụ K_2CO_3 , trong dung môi thích hợp như DMF để tạo ra xyclopropyl β -ketoeste 31. Xyclopropyl β -ketoeste 31 được khuấy cùng với amin thích hợp, như benzyl amin, với sự có mặt của axit Lewis thích hợp, như $TiCl_4$, trong dung môi như CH_2Cl_2 khởi đầu ở $0^\circ C$, sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Các amin khác, các axit Lewis, các dung môi và nhiệt độ có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Việc sử dụng benzylamin tạo ra imin 32, trong đó PG = benzyl. Imin 32 được alkyl hóa bằng, ví dụ, trimetyl(triflorometyl)silan với sự có mặt của nguồn cấp florua như kali hydro florua và TFA, bằng cách sử dụng axetonitril và DMF. Các nguồn cấp florua khác, như tetrabutylamoni điflorotriphenylsilicat hoặc xesi florua, các axit khác như HOAc hoặc HCl, và các dung môi khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Việc sử dụng trimetyl(triflorometyl)silan tạo ra amino este 33, trong đó $R^2 = CF_3$. Sự thủy phân este của amino este 33 được thực hiện với sự có mặt của lithi iodua trong pyridin hồi lưu để tạo ra axit amin 34. Việc sử dụng các điều kiện thủy phân khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Việc đóng vòng axit amin 34 thành β -lactam 35 được thực hiện bởi việc hoạt hóa axit carboxylic của axit amin 34 bằng oxalyl clorua trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 chứa catalytic DMF. Quá trình tạo vòng xảy ra *spontaneously* ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra β -lactam 35. Các phương pháp khác để hoạt hóa axit carboxylic có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. β -lactam 35 được aryl hóa bằng cách sử dụng chất phản ứng cơ kim. Các chất phản ứng cơ kim có thể bao gồm, ví dụ, các chất phản ứng Grignard hoặc các chất phản ứng lithi hữu cơ, được tạo ra từ vòng phenyl đã được thế thích hợp chứa nguyên tử halogenua có khả năng phản ứng với hoặc là magie nguyên tố để tạo ra chất phản ứng Grignard hoặc với chất phản ứng alkyl lithi để tạo ra chất phản ứng phenyl lithi thông qua quá trình chuyển kim loại. Các điều kiện chính xác cần thiết để tạo ra các loại cơ kim phenyl phải được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong

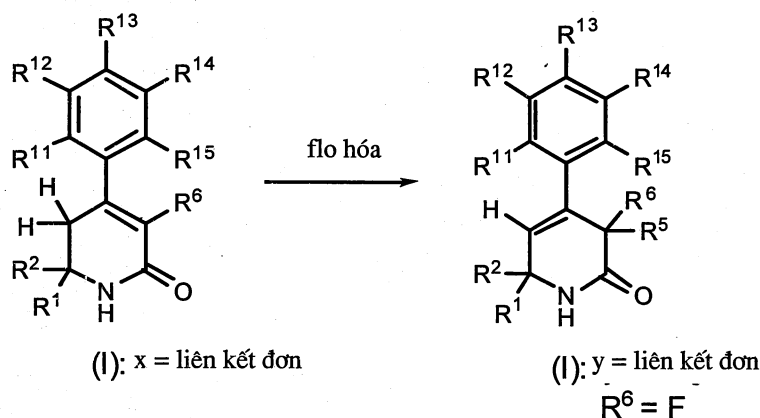
lĩnh vực. Dung môi không proton thích hợp được sử dụng, ví dụ, THF. Các dung môi thích hợp khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu tùy thuộc vào tính đồng nhất của chất phản ứng cơ kim được sử dụng và mẫu hình thay thế trên β -lactam 35. β -amino keton 37 đã tạo ra như vậy được khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng khí hydro và 10% paladi trên cacbon trong dung môi thích hợp như metanol chứa 4,4% axit formic để tạo ra β -amino keton 38. Các điều kiện khác để loại bỏ nhóm benzyl có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. β -amino keton 38 được axyl hóa bằng axit carboxylic 8 sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 2 để tạo ra β -keto amit 39. Việc khuấy β -keto amit 39 cùng với một bazơ như natri etoxit trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 9



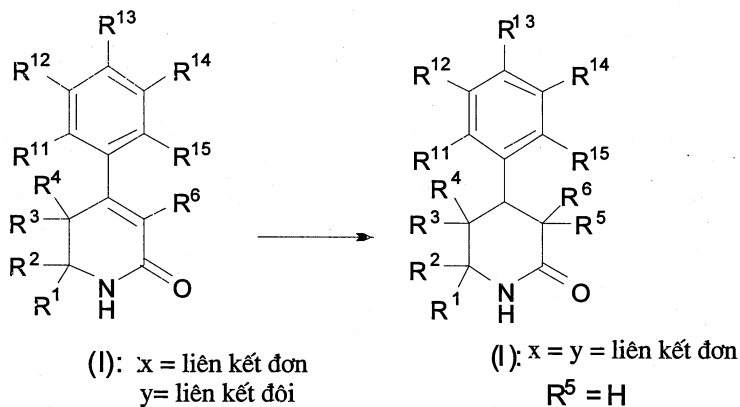
Các hợp chất có công thức (I), trong đó Y là một liên kết đơn và $R^5 = F$ có thể được tạo ra theo Sơ đồ 10.

Sơ đồ 10



Các hợp chất có công thức (I), trong đó cả hai x và y đều là các liên kết đơn và R⁵ = H, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 11. Việc khử các hợp chất có công thức (I), trong đó x là một liên kết đơn và y là một liên kết đôi, được tiến hành bằng cách sử dụng chất xúc tác thích hợp như paladi trên cacbon dưới môi trường khí hydro ở áp suất thích hợp, như 50psi, để thực hiện quá trình khử liên kết đôi y thành một liên kết đơn. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol.

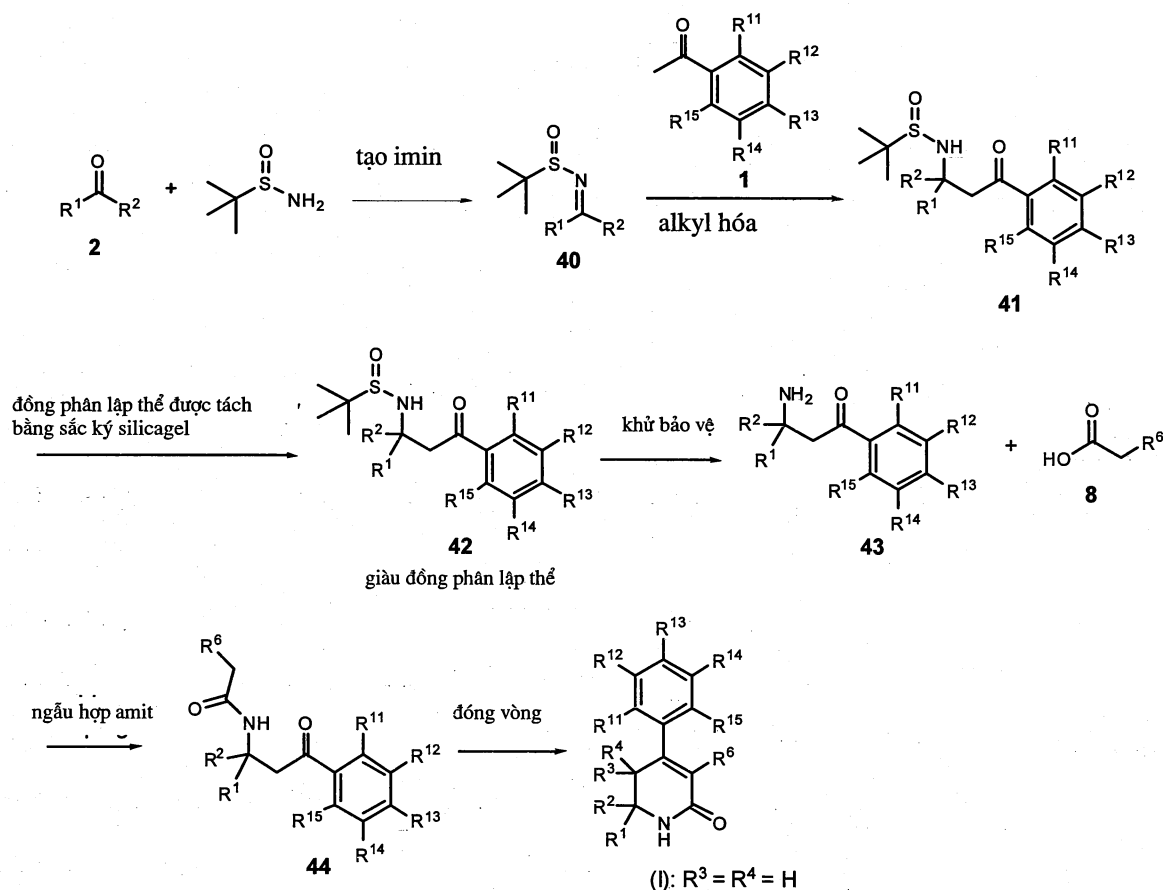
Sơ đồ 11



Các hợp chất có công thức (II), chất đồng phân đối ảnh đơn, trong đó R³ = R⁴ = H, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 12. Keton 2 được khuấy cùng với 2-metylpropan-2-sulfonamid với sự có mặt của axit Lewis thích hợp, như Ti(OEt)₄, trong dung môi như THF ở nhiệt độ hồi lưu tạo ra imin 40. Các axit Lewis, các dung môi và các nhiệt độ khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Imin 40 được alkyl hóa bằng keton 1 với sự có mặt của bazơ, như LiHMDS, KHMDS, NaHMDS, hoặc LDA trong dung môi không proton như THF hoặc ete ở nhiệt

độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ môi trường để tạo ra β -amino keton 41 là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang, chúng có thể được phân tách bằng sắc ký silicagel để tạo ra chất đồng phân 42 được mong muốn. Các enolat kim loại (như titan enolat), các dung môi, và các nhiệt độ khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (T. P. Tang, J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13, J. Org. Chem. 2002, 67, 7819-7832). Tốt hơn là, *S*- hoặc *R*-2-methylpropan-2-sulfinamid không đối xứng có thể tùy ý được sử dụng để tạo ra mỗi trong số các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học của imin 40 mà có thể cho phép cảm ứng không đối xứng để điều chế keton giàu đồng phân không đối quang 42. Trong trường hợp này, hỗn hợp sản phẩm có thể được tinh chế tiếp bằng sắc ký silicagel để tạo ra các sản phẩm được mong muốn với lượng dư đồng phân lập thể $>97\%$. β -amino keton 42 đã tạo ra như vậy được khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng HCl trong dung môi thích hợp như MeOH để tạo ra β -amino keton 43. Các điều kiện khác để loại bỏ nhóm *t*-butylsulfinyl có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. β -amino keton 43 được axyl hóa bằng axit carboxylic 8 sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 2 để tạo ra β -keto amit 44. Việc khuấy β -keto amit 44 cùng với một bazơ như natri etoxit trong dung môi thích hợp như ethanol ở nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất có công thức (II).

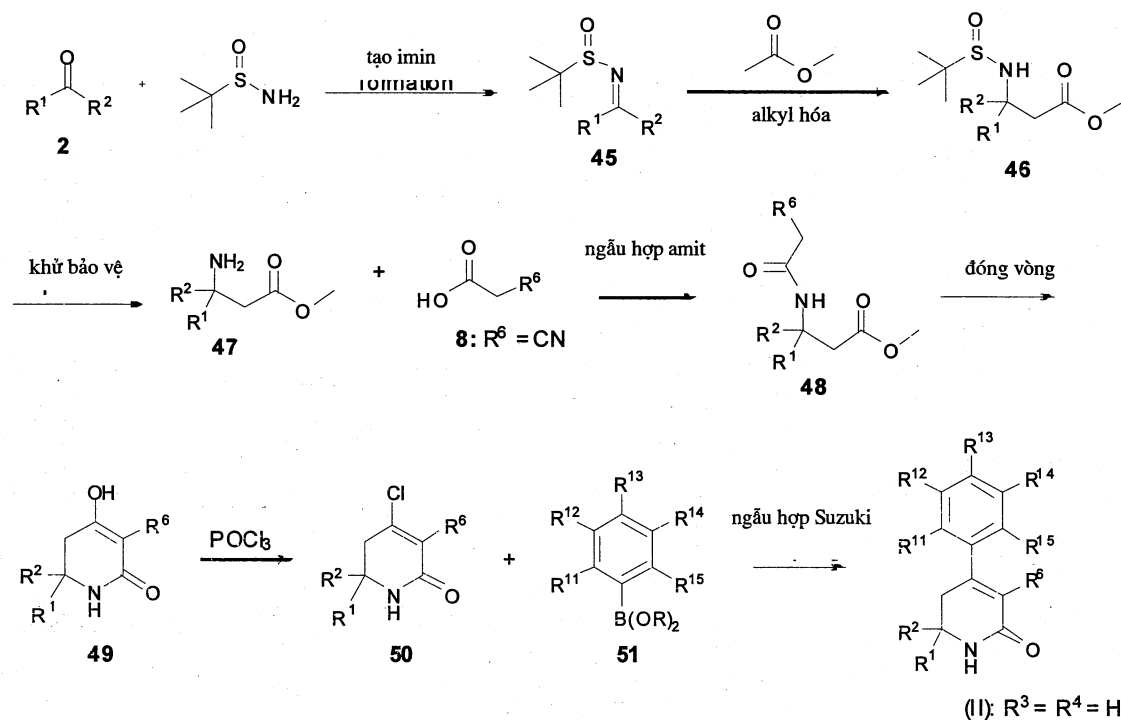
Sơ đồ 12



Theo cách khác, các hợp chất có công thức (II), trong đó $R^3 = R^4 = H$, có thể được tạo ra theo Sơ đồ 13. Keton **2** có thể được cho phản ứng với 2-methylpropan-2-sulfonamid với sự có mặt của axit Lewis thích hợp, như $Ti(OEt)_4$, trong dung môi như THF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu để tạo ra imin **45**. Các axit Lewis, các dung môi và các nhiệt độ khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Imin **45** được alkyl hóa bằng enolat của este trong dung môi không proton thích hợp như THF hoặc ete khởi đầu ở $-78^\circ C$, sau đó làm ấm đến $0^\circ C$ hoặc nhiệt độ trong phòng để tạo ra β -amino keton được bảo vệ **46** là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang, chúng có thể được phân tách bằng sắc ký silicagel để tạo ra mỗi hợp chất không đối xứng riêng biệt. Việc tạo este enolat đạt được bằng cách xử lý este, như methyl axetat, bằng bazơ thích hợp như LHMDs, KHMDs, NaHMDs, hoặc LDA trong dung môi không proton như THF hoặc ete ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến nhiệt độ môi trường. Các enolat kim loại (như titan enolat), các dung môi, và các nhiệt độ khác có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (T. P. Tang, J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13, J. Org. Chem. 2002, 67, 7819-7832). Tốt hơn là, *S*- hoặc

R-2-methylpropan-2-sulfinamit không đối xứng có thể tùy ý được sử dụng để tạo ra mỗi trong số các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học của imin 45 mà chúng có thể cho phép để cảm ứng không đối xứng để điều chế este giàu đồng phân không đối quang 46. Trong trường hợp này, hỗn hợp sản phẩm có thể được tinh chế tiếp bằng sắc ký silicagel để tạo ra các sản phẩm được mong muốn với lượng dư đồng phân lập thể >97%. Nhóm *tert*-butyl sulfinyl của 46 được loại bỏ bằng cách sử dụng các axit như HCl và TFA trong dung môi thích hợp như MeOH hoặc đioxan để tạo ra amino este 47. Các điều kiện khác để loại bỏ nhóm *t*-butylsulfinyl có thể được sử dụng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. β -amino keton 47 được axyl hóa bằng axit carboxylic 8 sử dụng các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 2 để tạo ra β -keto amit 48. Việc khuấy β -keto amit 48 cùng với một bazơ như natri etoxit trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C tạo ra enol vòng 49. Các điều kiện khác cũng có thể được sử dụng để thực hiện quá trình tạo vòng như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất 49, khi được xử lý với lượng theo hệ số tỷ lệ của chất clo hóa, như POCl₃, ở nhiệt độ cao trong dung môi trơ như toluen, được chuyển hóa thành mono-clorua 50. Sau đó, clorua 50 có thể được phản ứng với các chất phản ứng boronic khác nhau thông qua loại phản ứng ngẫu hợp chéo Suzuki để tạo ra các hợp chất có công thức (II). Việc lựa chọn các chất phản ứng boronic, các chất xúc tác, các phối tử, các bazơ, các dung môi và các nhiệt độ đã được biết rõ trong các tài liệu chuyên ngành và có thể được chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

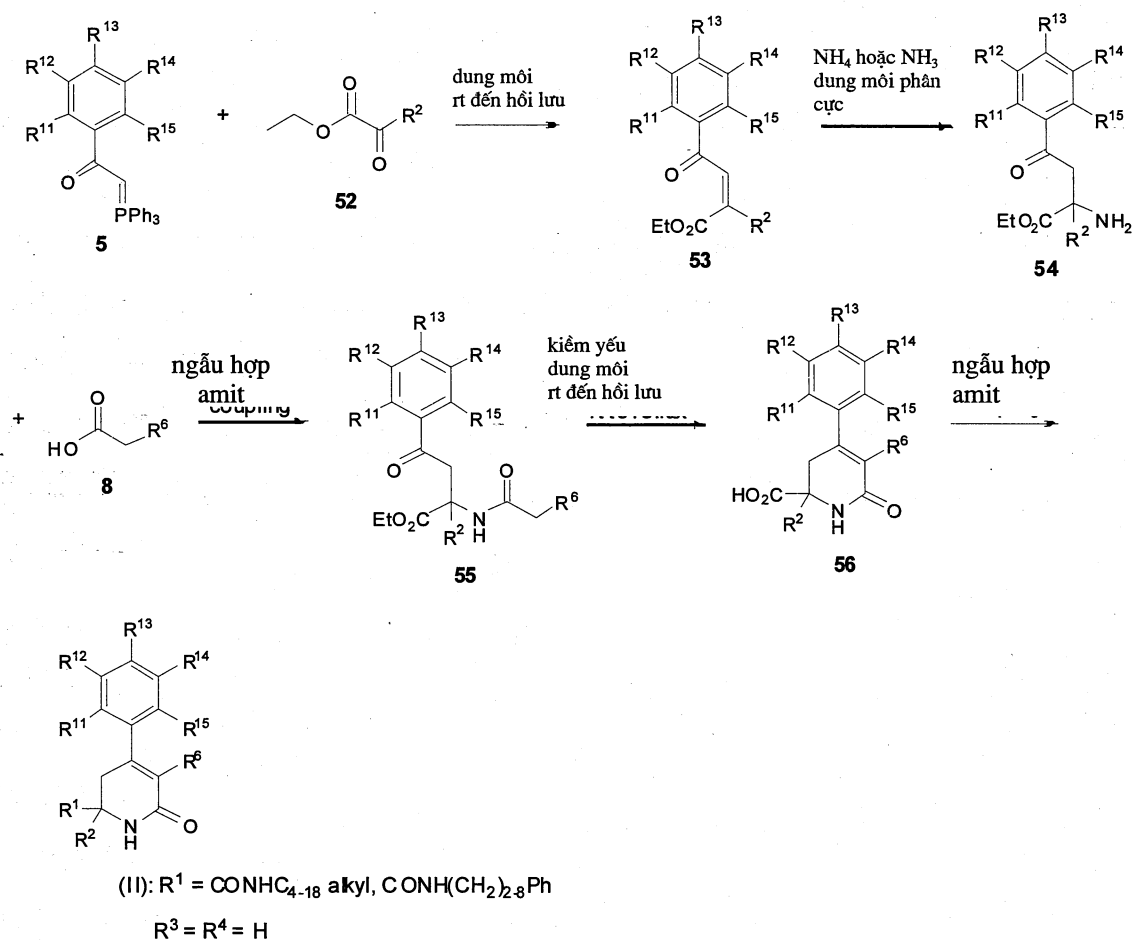
Sơ đồ 13



Các hợp chất có công thức (II), trong đó $R^3 = R^4 = H$ và $R^1 = \text{CONHC}_{4-18}$ alkyl hoặc $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{Ph}$ có thể được tạo ra theo Sơ đồ 14. Phospho ylit 5 được gia nhiệt, bằng cách sử dụng sự chiếu vi sóng, đến 150°C cùng với -ketoeste 52 trong dung môi thích hợp như THF hoặc DMSO để tạo ra keton chưa bão hòa α,β 53. Keton chưa bão hòa α,β 53 được xử lý bằng dung dịch nước NH_4OH đặc trong dung môi như DMSO trong bình kín để tạo ra amin 54. Theo cách khác, alken 53 có thể được xử lý bằng NH_3 trong dung môi như DMSO hoặc DMSO và metanol trong bình kín để tạo ra amin 54. Amin 54 được ngẫu hợp với axit carboxylic 8 sử dụng các phản ứng tạo liên kết amit khác nhau. Ví dụ, axit carboxylic 8 có thể được chuyển hóa thành axit clorua tương ứng sử dụng oxalyl clorua trong dung môi như CH_2Cl_2 và DMF xúc tác. Theo cách khác, axit carboxylic 8 có thể được hoạt hóa bằng cách sử dụng 1-cloro-N,N,2-trimetylpropen-1-amin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 . Các axit clorua đã tạo ra như vậy được kết hợp với amin 54 trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc CH_2Cl_2 và DMF với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là pyridin. Các phản ứng tạo imit khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Sự đóng vòng amit 55 và sự thủy phân tiếp sau thành axit carboxylic 56 thường xảy ra bởi việc khuấy amit 55 với sự có mặt của kiềm yếu như piperidin trong dung môi thích hợp như EtOH ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu hoặc

một bazơ như litium hydroxit trong dung môi thích hợp như THF và nước ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, sự thủy phân được tiến hành trong các điều kiện axit sử dụng axit mạnh như HCl trong dung môi thích hợp như axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C. Axit carboxylic 56 và amin được ngẫu hợp cùng với nhau bằng cách sử dụng các điều kiện tạo liên kết amit tiêu chuẩn. Ví dụ, việc xử lý axit carboxylic 56 và amin bằng HOBt, EDC và DIEA với sự có mặt của pyridin trong dung môi thích hợp như DCM ở nhiệt độ trong phòng tạo ra các hợp chất có công thức (II). Các phản ứng tạo liên kết amit khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng.

Sơ đồ 14



IV. Sinh học

Ở động vật có vú, có hai quy trình tổng hợp triglycerit: quá trình glycerol-3-phosphat và quá trình monoaxylglycerol. Quá trình thứ nhất chủ yếu chịu trách nhiệm cất giữ năng lượng trong các mô ngoại vi như mỡ, gan, cơ xương; Quá trình sau chủ yếu để hấp thụ chất béo trong thức ăn xảy ra trong ruột non. Khi chất béo trong thức ăn

được tiêu hóa, lipaza tụy tiêu hóa các triglycerit thành các axit béo tự do và 2-monoaxylglycerol, chúng được hấp thụ bởi các tế bào biểu mô ruột. Khi nằm bên trong các tế bào ruột, các axit béo tự do và 2-monoaxylglycerol được sử dụng làm các khối xây dựng để tái tổng hợp các triglycerit bởi hai bước axyl hóa lần lượt; đầu tiên bởi phản ứng enzym MGAT và sau đó bởi phản ứng enzym DGAT. Sau đó, các triglycerit được đưa vào trong chylomicron và tiết vào trong bạch huyết để sử dụng làm nguồn cấp năng lượng cho cơ thể.

Monoaxylglycerol axyltransferaza 2 (MGAT2) là axyltransferaza liên kết trong màng thuộc họ gen diaxylglycerol axyltransferaza 2 (DGAT2). Nó được biểu hiện ở mức độ cao và có tính chọn lọc trong ruột non. Việc xóa di truyền của MGAT2 ở chuột nhất làm giảm tốc độ hấp thu triglycerit được tiêu hóa qua đường miệng, chỉ ra rằng MGAT2 đóng vai trò quan trọng đối với quá trình MGAT/DGAT trong ruột [Yen, C.L. et al, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009); Okawa, M. và các đồng tác giả, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 390(3):377-381 (2009)]. Khi dùng khẩu phần ăn có nhiều chất béo trong thời gian dài, trái với chuột nhất kiểu hoang trở nên béo phì, chuột nhất bị bất hoạt gen MGAT2 chống lại tác động của thức ăn nhiều chất béo và đã được chứng minh với thể trọng thấp hơn, ít béo phì, và ít tích lũy chất béo ở gan. Khác với chuột nhất kiểu hoang bị bệnh tăng insulin sau khi dùng nhiều chất béo, sự xóa MGAT2 bình thường hóa mức độ the insulin và làm giảm đường huyết lúc đói. Trong các thử nghiệm dung nạp glucoza, cũng đã thấy sự cải thiện glucoza. Phù hợp với profin đường huyết được cải thiện của chúng, chuột nhất bị bất hoạt gen MGAT2 cũng có lượng lớn GLP1, một hormon incretin ruột có tác động mạnh đến sự chuyển hóa glucoza [Yen, C.L. và các đồng tác giả, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009)]. Tóm lại, điều được kỳ vọng là sự ức chế MGAT2 thông qua sự can thiệp dược lý có thể tạo ra các lợi ích tương tự như đã được chứng minh ở chuột nhất bị bất hoạt gen, ví dụ, khả năng chống tăng cân, hoặc ngược lại, làm giảm lượng chất béo trong cơ thể. Ngoài ra, sự ức chế MGAT2 có thể dẫn đến cải thiện độ nhạy cảm insulin và sự chuyển hóa glucoza dẫn đến việc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh đái tháo đường typ II, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý đái tháo.

Cũng mong muốn và ưu tiên nếu tìm ra các hợp chất có các đặc tính có lợi và cải thiện so với các chất trị bệnh đái tháo đường đã biết, trong một hoặc nhiều trong số các hạng mục dưới đây được đưa ra làm ví dụ, và không được dự liệu để giới hạn phạm vi của sáng chế: (a) các đặc tính dược động học, bao gồm sinh khả dụng qua đường miệng, chu kỳ bán rã, và khả năng thanh thải; (b) các đặc tính dược học; (c) các yêu cầu về liều lượng; (d) các yếu tố làm giảm các đặc tính đỉnh đáy của nồng độ thuốc

trong máu; (e) các yếu tố làm tăng nồng độ của thuốc hoạt động ở thụ thể; (f) các yếu tố làm giảm trách nhiệm đối với tương tác thuốc-thuốc lâm sàng; (g) các yếu tố làm giảm khả năng tác dụng phụ, bao gồm độ chọn lọc so với các đích sinh học khác; và (h) chỉ số trị liệu được cải thiện cùng với xu hướng hạ đường huyết ít.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm tất cả các loài động vật có vú.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" chỉ cơ thể người hoặc cơ thể không phải người bất kỳ có khả năng được hưởng lợi từ việc điều trị bằng chất ức chế MGAT2. Các đối tượng được lấy làm ví dụ bao gồm người có tuổi tác bất kỳ có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh trao đổi chất. Các yếu tố nguy cơ phổ biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi, giới tính, cân nặng, tiền sử gia đình, hoặc có dấu hiệu kháng insulin như chứng dày lớp gai đen, tăng huyết áp, bệnh rối loạn mỡ máu, hoặc hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" bao gồm việc điều trị tình trạng bệnh lý ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, và bao gồm: (a) ức chế tình trạng bệnh lý, tức là kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (b) làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý, tức là gây ra sự thoái biến của tình trạng bệnh lý.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị dự phòng" hoặc "phòng ngừa" bao gồm việc điều trị phòng ngừa tình trạng bệnh lý cận lâm sàng ở động vật có vú, đặc biệt là ở người, nhằm giảm xác suất xuất hiện tình trạng bệnh lý lâm sàng. Bệnh nhân được lựa chọn để điều trị phòng ngừa là dựa trên cơ sở các yếu tố đã biết là làm tăng nguy cơ bị tình trạng bệnh lý lâm sàng so với quần thể chung. Các phương pháp "điều trị dự phòng" có thể được chia thành (a) phòng ngừa ban đầu và (b) phòng ngừa thứ phát. Việc phòng ngừa ban đầu được định nghĩa là việc điều trị ở đối tượng chưa có tình trạng bệnh lý lâm sàng, trong khi phòng ngừa thứ phát được định nghĩa là việc ngăn ngừa sự xuất hiện lần thứ hai của cùng tình trạng bệnh lý lâm sàng hoặc tương tự.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "giảm nguy cơ" bao gồm các liệu pháp giảm tỷ lệ mắc phải của sự phát triển tình trạng bệnh lý lâm sàng. Như vậy, các liệu pháp ngăn ngừa sơ cấp và thứ cấp là các ví dụ về việc giảm nguy cơ.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" được dự liệu để bao gồm lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được cấp một mình hoặc ở dạng kết hợp để ức chế MGAT2 và/hoặc để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn đã liệt kê ở đây. Khi được áp dụng ở dạng kết hợp, thuật ngữ này dùng chỉ lượng kết hợp của các hoạt chất có tác dụng ngăn ngừa hoặc điều trị, khi được cấp ở dạng kết hợp, từng đợt, hoặc đồng thời.

A. Các phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm MGAT SPA

Enzym MGAT2 được thử nghiệm bằng cách sử dụng các màng phân lập từ các tế bào Sf9 biểu hiện MGAT2 cADN tái tổ hợp ở người với 2-monooleoylglycerol và [^3H]-oleoyl-CoA làm các cơ chất như được mô tả bởi Seethala và các đồng tác giả [*Anal. Biochem.*, 383(2):144-150 (15/12/2008)]. Vấn đề là, các thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa có 384 lỗ với tổng thể tích là 30 μL ở 25°C. Trong mỗi thử nghiệm, 200ng màng MGAT2 tái tổ hợp ở người được ủ cùng với 10 μM 2-monooleoylglycerol và 15 μM [^3H]-oleoyl-CoA trong dung dịch chứa 100mM kali phosphat (độ pH = 7,4) trong 20 phút với các nồng độ khác nhau của các hợp chất đã được phân phối trong DMSO. Thử nghiệm được dừng bằng cách bổ sung 20 μL Dung dịch dừng (7,5mg/ml hạt Yittri Oxit Polylysin, 3,3mg/ml Phân đoạn V BSA và 200 μM thủy ngân clorua trong HEPES 50mM, độ pH = 7,4). Tín hiệu được đo 1 giờ sau khi dừng phản ứng bằng cách sử dụng LEADSEEKERSM trong 5 phút. Để tính toán mức độ ức chế, mức độ không của hoạt tính enzym (trống) được xác định bởi phương pháp thử nghiệm nêu trên bằng cách sử dụng tế bào Sf9 dạng màng không bị nhiễm baculovirus (Naive) và mức độ 100% hoạt tính enzym MGAT2 như được xác định bởi thử nghiệm MGAT2 của người bằng chất dẫn thuốc DMSO. IC₅₀ của các chất ức chế được xác định bởi công thức logistic 4 thông số trong XL-fit.

Thử nghiệm MGAT LCMS

Các phản ứng enzym MGAT được tiến hành trong các đĩa polypropylen có 96 lỗ CORNING[®] Falcon, với tổng thể tích là 60 μL dung dịch đệm kali phosphat 50mM, độ pH = 7,4 chứa nồng độ cuối gồm 100 μM 2-oleoylglycerol, 15 μM oleoyl-Coenzym A và 0,0013 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ MGAT-2 của chuột nhắt hoặc của người hoặc 0,0026 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ màng MGAT-2 tái tổ hợp của chuột được biểu hiện trong các tế bào Sf9. Các đĩa thử nghiệm được chạy qua hệ thống robot tự động hoàn toàn và lắc trong 5 giây mỗi phút trong tổng cộng 10 phút. Sau đó, phản ứng được dừng bằng 120 μL metanol lạnh trong nước đá chứa 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 1,2-distearoyl-*rac*-glycerol làm chất chuẩn nội. Các đĩa được lắc trong 2 phút và được quay xuống để loại bỏ protein kết tủa. Sau khi quay, các mẫu được chuyển vào các đĩa PCR tương thích LC/MS. Để phân tích LC/MS, bơm ThermoFisher

Surveyor, sử dụng cột Waters Symmetry C8, 50 x 2,1 mm, được sử dụng để sắc ký các sản phẩm enzym. Hệ đệm chứa 0,1% axit formic trong nước với pha động gồm 0,1% axit formic trong metanol. Gradient trực là 90-100% pha động trong 0,2 phút với tổng thời gian tiến hành là 2,3 phút. 0,5 phút đầu tiên của mỗi lần phun được trích ra để vớt bỏ nhằm giảm sự có mặt của dung dịch đệm phosphat trong phản ứng enzym. Cột này được chạy ở 0,6mL/phút và nhiệt độ 65°C. Phép phân tích phổ khối các mẫu được thực hiện trên ô ThermoFisher Quantum Triple sử dụng APCI (+) làm chế độ ion hoá. Dữ liệu được thu thập ở chế độ Single Ion Monitoring (SIM) phân tích diolein = m/z 603,6 (Sản phẩm) và 1,2-distearoyl-*rac*-glyxerol (IS) = m/z 607,6. Tỷ lệ giữa diolein và chất chuẩn nội (tỷ lệ vùng đỉnh) được sử dụng để tính toán các trị số IC₅₀.

Các hợp chất nêu trong các ví dụ được đưa ra dưới đây được thử nghiệm trong các thử nghiệm MGAT2 *in vitro* đã được mô tả trên đây và cho thấy có hoạt tính ức chế MGAT2. Bảng 1 sau liệt kê các trị số IC₅₀ của MGAT2 của người đo được đối với các ví dụ dưới đây. Thuật ngữ “NT” biểu thị “Không được thử nghiệm”.

Bảng 1

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
2	85	5
2-1	35	8
2-2	1400	261
6	15	7
6-1	1435	NT
6-2	14	2
8	NT	7
9	33330	121
10	2716	138
11	48	13
12	NT	374
13	3333	35
16-1	25	7
16-2	8430	416
21	913	NT
38	2143	NT

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
41	170	15
48	226	7
49	127	64
50	242	95
51	63	13
52	477	99
54	258	20
55	846	20
56	6550	NA
57	412	16
58	275	29
59	53	4
60	441	12
61	709	NT
62	156	24
70	3404	NA
82	133	2
83	89	1
84	115	2
85	1465	7
86	201	1
87	NT	1215
88	28	5
90	815	18
92	NT	136
93	37	30
94	32	4
95	95	43
96	NT	1431
97	NT	1199
98	154	69
99	NT	795
100	NT	1575

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
101	379	108
102	NT	1088
103	NT	645
104	NT	103
105	672	24
106	NT	552
110	11	5
111	9	7
112	1297	204
113	158	8
114	NT	704
115	NT	40
116	48	4
117	22	18
118	32	4
119	94	21
120	58	6
121	231	20
122	14	1
123	743	5
124	4264	55
125	NT	282
126	1874	33
127	655	10
128	NT	328
129	NT	222
130	20	1
131	NT	1050
132	NT	163
133	1518	127
134	NT	168
135	NT	778
136	NT	328

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
137	NT	252
140	NT	356
141	NT	459
142	93	10
143	156	4
148	102	9
149	53	6
150	11	3
151	NT	5115
152	NT	252
153	NT	247
154	34	8
155	NT	484
156	NT	254
157	168	84
158	302	75
159	NT	16710
161	NT	1261
162	NT	214
163	1176	47
164	NT	162
165	60	8
166	237	102
167	8	2
168	NT	113
169	NT	421
170	NT	210
171	724	57
172	16	3
173	43	63
174	237	60
175	NT	264
176	NT	3

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
178	47	78
179	24	2
180	36	30
181	NT	2049
182	NT	2049
183	NT	50
185	NT	121
186	NT	229
187	NT	4
188	NT	1524
189	NT	1159
190	NT	155
191	NT	797
192	NT	433
193	NT	46
194	NT	6
195	NT	33
196	NT	826
197	NT	178
198	NT	16
199	NT	16
200	NT	37
201	NT	24
202	NT	89
203	NT	59
204	NT	41
205	NT	13
206	NT	78
207	NT	11
208	NT	30
209	NT	37
210	NT	2
211	NT	97

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
212	NT	416
213	NT	1096
214	NT	12
228	NT	7
229	NT	25
231	NT	34
232	NT	6
233	NT	639
234	NT	40
235	NT	22
236	NT	489
237	NT	130
238	NT	7
239	NT	15
240	NT	7
242	NT	44
243	NT	14
244	NT	61
245	NT	46
246	NT	36
247	NT	51
248	NT	8
249	NT	185
250	NT	243
251	NT	3
252	NT	7
253	NT	411
254	NT	170
255	NT	702
265	NT	40
266	NT	10
267	NT	796
268	NT	8

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
270	NT	407
271	NT	12
272	NT	112
273	21	10
274	NT	1
275	NT	2
276	NT	2
277	NT	2
278	NT	2
279	NT	2
280	NT	2
281	NT	3
282	NT	3
283	NT	3
284	NT	4
285	NT	4
286	NT	4
287	NT	13
288	NT	19
289	NT	19
290	NT	56
291	NT	178
292	NT	304
293	NT	7
294	NT	84
295	NT	183
296	NT	2
297	NT	639
298	NT	2
299	NT	11
300	NT	11
301	NT	19
302	NT	105

Ví dụ No.	h-MGAT2 IC ₅₀ (nM)	
	Thử nghiệm SPA	Thử nghiệm LCMS
303	NT	28
304	NT	6
305	NT	94
306	NT	3
307	NT	3
308	NT	61
309	NT	1
310	NT	4
311	NT	3
312	NT	21
313	NT	4
314	NT	109

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm các chất ức chế MGAT2, và, do đó, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính MGAT2. Thông qua quá trình điều biến MGAT2, các hợp chất theo sáng chế có thể ưu tiên được sử dụng để điều biến, hoặc là nâng cao hoặc làm giảm sự sản xuất/sự tiết insulin và/hoặc hormone ruột, như GLP1, GIP, CCK, PYY, PP, Amylin.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp cho các động vật có vú, tốt hơn là người, để điều trị cho nhiều tình trạng bệnh lý và các rối loạn khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm chậm tiến trình của bệnh đái tháo đường và các tình trạng bệnh lý có liên quan, các biến chứng vi mạch liên quan đến bệnh đái tháo đường, các biến chứng mạch lớn liên quan đến bệnh đái tháo đường, các bệnh tim mạch, hội chứng trao đổi chất và các tình trạng bệnh lý thành phần của nó, các bệnh viêm và các bệnh khác. Do đó, điều được tin chắc là các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, ức chế, hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, chứng tăng đường huyết, suy yếu khả năng dung nạp đường, bệnh đái tháo đường thai kỳ, kháng insulin, chứng tăng insulin huyết, bệnh vông mạc, bệnh thần kinh, bệnh thận, hồi phục vết thương, bệnh xơ vữa động mạch và di chứng của nó (hội chứng động mạch vành cấp tính, nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực, bệnh mạch ngoại vi, chứng điếc cách hồi, thiếu máu cơ tim, bệnh đột quỵ, bệnh suy tim), hội chứng trao đổi chất, tăng huyết áp, bệnh béo phì, bệnh rối loạn mỡ máu, mỡ trong máu cao, tăng triglycerit

huyết, chứng bệnh dư cholesterol huyết, HDL thấp, LDL cao, các rối loạn lipid, PCOS, và bệnh glôcôm.

Hội chứng trao đổi chất hoặc "Hội chứng X" được mô tả trong các ấn phẩm: Ford và các đồng tác giả, *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) và Arbeeny và các đồng tác giả, *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

V. Các dược phẩm, công thức và các hỗn hợp kết hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp cho bất kỳ trong số các ứng dụng được mô tả ở đây bởi cách thức thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, như các viên nén, viên nang (mỗi trong số này bao gồm các chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc các chế phẩm giải phóng định thời), viên tròn, bột, hạt, cồn ngọt, cồn thuốc, thể huyền phù (bao gồm thể huyền phù nano, thể vi huyền phù, thể phân tán khô phun xịt), sirô, và nhũ tương; dưới lưỡi; trong miệng; ngoài đường tiêu hóa, như bằng cách tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc trong xương ức, hoặc các kỹ thuật tiêm truyền (ví dụ, dưới dạng thể huyền phù hoặc dung dịch tiêm trong nước hoặc không nước vô trùng); trong mũi, bao gồm cung cấp vào các màng của mũi, như bằng cách phụt xịt qua mũi; khu trú, như dưới dạng kem bôi hoặc thuốc mỡ; hoặc trực tràng như dưới dạng các thuốc đạn. Chúng có thể được cấp một mình, nhưng nói chung sẽ được cấp cùng với chất mang dược dụng được chọn trên cơ sở đường dùng thuốc được chọn và được học tiêu chuẩn.

Thuật ngữ "dược phẩm" chỉ chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một chất mang dược dụng bổ sung. Thuật ngữ "chất mang dược dụng" chỉ môi trường nói chung được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối các hoạt chất sinh học cho các động vật, cụ thể là, các động vật có vú, bao gồm, tức là thuốc phù trợ, tá dược hoặc chất dẫn thuốc, như các chất pha loãng, các chất bảo quản, các chất đệm, các chất điều tiết dòng chảy, các tác nhân tiêu hóa, các chất thẩm ướt, các chất nhũ hoá, các chất tạo lửng, các chất làm ngọt, các hương liệu, các chất tạo mùi thơm, các chất trị bệnh khuẩn, các chất trị bệnh nấm, các chất làm trơn và các tác nhân phân tán, tùy thuộc vào bản chất của chế độ cung cấp và các dạng liều lượng.

Các chất mang dược dụng được công thức hóa phụ thuộc nhiều yếu tố đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng bao gồm, mà không nhằm giới hạn: loại và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà sẽ được cấp chế phẩm chứa hoạt chất này; đường dùng thuốc dự định của chế phẩm này; và chỉ dẫn trị liệu cần hướng đích. Các chất mang dược dụng bao gồm cả hai môi trường

nước lẫn môi trường lỏng không nước, cũng như các dạng liều lượng rắn và nửa rắn khác nhau. Các chất mang như vậy có thể bao gồm nhiều thành phần khác nhau và các chất phụ gia ngoài hoạt chất, các thành phần bổ sung như vậy được bao gồm trong chế phẩm vì nhiều lý do, ví dụ, làm ổn định hoạt chất, các chất kết dính, v.v., đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các mô tả cho các chất mang được dụng thích hợp, và các yếu tố được bao gồm liên quan đến việc lựa chọn chúng có thể tìm được một cách dễ dàng từ nhiều nguồn như, ví dụ, Allen, L. V. Jr. và các đồng tác giả, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes)*, 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Tất nhiên, chế độ liều lượng cho các hợp chất theo sáng chế sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết, như các đặc tính dược động của tác nhân cụ thể và chế độ và đường dùng thuốc của nó; loài, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, tình trạng y tế, và thể trạng của đối tượng tiếp nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng; loại điều trị đồng thời; tần suất điều trị; đường dùng thuốc, chức năng thận và gan của người bệnh, và tác dụng được mong muốn.

Bằng cách hướng dẫn chung, liều lượng qua đường miệng hằng ngày của mỗi hoạt chất, khi được sử dụng cho các tác dụng được chỉ định, sẽ thay đổi nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5000mg mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000mg mỗi ngày, và đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 250mg mỗi ngày. Trong tĩnh mạch, các liều lượng được ưu tiên nhất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg/phút trong quá trình tiêm truyền tốc độ không đổi. Các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp với liều lượng đơn hằng ngày, hoặc tổng liều lượng hằng ngày có thể được cấp với các liều lượng chia nhỏ hai, ba, hoặc bốn lần hằng ngày.

Các hợp chất thường được cấp ở dạng trộn lẫn với các chất pha loãng được dụng, các tá dược, hoặc các chất mang thích hợp (gọi chung ở đây là các chất mang dược tính) được chọn một cách thích hợp về dạng cung cấp được dự liệu, ví dụ, các viên nén dùng qua đường miệng, viên nang, cồn ngọt, và sirô, và phù hợp với các tiêu chuẩn dược học thông thường.

Các dạng liều lượng (các dược phẩm) thích hợp để cung cấp có thể từ 1 khoảng miligam đến khoảng 2000miligam hoạt chất cho mỗi đơn vị liều lượng. Trong các dược phẩm này, hoạt chất sẽ thường có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,1-95% khối lượng trên cơ sở tổng khối lượng của chế phẩm.

Viên nang thông thường để cấp qua đường miệng chứa ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế (250mg), lactoza (75mg), và magie stearat (15mg). Hỗn hợp này được cho đi qua sàng rây cỡ 60 và được đóng thành viên nang gelation No. 1.

Chế phẩm tiêm truyền tiêu biểu được tạo ra bởi việc đưa vô trùng ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế (250mg) vào lọ nhỏ, đông khô nhanh vô trùng và đậy kín. Khi sử dụng, các chất trong lọ nhỏ được trộn với 2mL nước muối sinh lý, để tạo ra chế phẩm tiêm truyền.

Sáng chế bao gồm nằm trong phạm vi của nó các dược phẩm chứa hoạt chất là lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với chất mang dược tính. Tùy ý, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác, ví dụ, thuốc trị đái tháo đường hoặc hoạt chất dược tính khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế MGAT2 khác hoặc một hoặc nhiều tác nhân trị liệu thích hợp khác hữu ích để điều trị các rối loạn bao gồm: các chất trị bệnh tiểu đường, các chất trị bệnh tăng đường huyết, các chất trị bệnh tăng insulin, các chất trị bệnh vồng mạc, các chất trị bệnh thần kinh, các chất trị bệnh thận, các chất trị bệnh xơ vữa động mạch, các chất trị bệnh thiếu máu cục bộ, các chất trị bệnh tăng huyết áp, các chất trị bệnh béo phì, các chất trị bệnh rối loạn lipid máu, các chất trị bệnh rối loạn lipid máu, các chất trị bệnh tăng lipid, các chất trị bệnh tăng triglycerit, các chất trị bệnh tăng cholesterol, các chất trị bệnh tái phát hep, các chất trị bệnh tụy, các chất trị bệnh hạ lipid, các chất gây chán ăn, các chất tăng cường trí nhớ, các chất trị bệnh mất trí nhớ, hoặc các chất thúc đẩy sự nhận thức, chất ức chế sự thèm ăn, các điều trị suy tim, các điều trị cho bệnh mạch ngoại biên và các chất trị bệnh viêm.

Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc trị đái tháo đường khác và/hoặc một hoặc nhiều loại chất trị liệu khác mà chúng có thể được cấp qua đường miệng trong cùng một dạng liều lượng, ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng tách biệt hoặc bằng cách tiêm. Loại thuốc trị đái tháo đường khác có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với chất ức chế MGAT2 theo sáng chế có thể là một, hai, ba hoặc hơn các thuốc trị đái tháo đường hoặc các chất trị bệnh tăng đường huyết chúng có thể được cấp qua đường miệng trong cùng một dạng liều lượng, ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng tách biệt, hoặc bằng cách tiêm để tạo ra tác dụng dược lý bổ sung.

Các thuốc trị đái tháo đường được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc làm phân tiết insulin hoặc các thuốc làm tăng nhạy cảm với insulin, các chất ức chế MGAT2 khác, hoặc các thuốc trị đái tháo đường khác. Các tác nhân này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DP4) (ví dụ, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, vildagliptin và tương tự), các biguanua (ví dụ, metformin, phenformin và tương tự), các sulfonyl ure (ví dụ, glyburit, glimepirit, glipizit và tương tự), chất ức chế glucosidaza (ví dụ, acarbose, miglitol, và tương tự), PPAR, các chất chủ vận như các thiazolidindion (ví dụ, rosiglitazon, pioglitazon, và tương tự), các chất chủ vận kép PPAR α/γ (ví dụ, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar, và tương tự), các chất hoạt hóa glucokinaza (như được mô tả trong ấn phẩm: Fyfe, M.C.T. và các đồng tác giả, *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)), các chất điều biến thụ thể GPR40, các chất điều biến thụ thể GPR119 (MBX-2952, PSN821, APD597 và tương tự), các chất ức chế SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin, remagliflozin và tương tự), các chất tương tự amylin như pramlintit, và/hoặc insulin. Tổng quan về các phương pháp điều trị điều trị bệnh đái tháo đường hiện thời và nổi bật có thể thấy trong các ấn phẩm: Mohler, M.L. và các đồng tác giả, *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009), và Mizuno, C.S. và các đồng tác giả, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với các tác nhân để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường. Các tác nhân này bao gồm các chất ức chế PKC và/hoặc các chất ức chế AGE.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị bệnh thèm ăn như diethylpropion, phendimetrazin, phentermin, orlistat, sibutramin, lorcaserin, pramlintit, topiramate, các chất đối kháng thụ thể MCHR1, oxyntomodulin, naltrexon, peptit Amylin, các chất điều biến thụ thể NPY Y5, các chất điều biến thụ thể NPY Y2, các chất điều biến thụ thể NPY Y4, cetilistat, các chất điều biến thụ thể 5HT_{2c}, và tương tự. Hợp chất có cấu trúc I cũng có thể được sử dụng kết hợp với chất chủ vận của thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1 R), như exenatit, liraglutit, GPR-1(1-36) amit, GLP-1(7-36) amit, GLP-1(7-37) (đã được mô tả trong Patent Mỹ số 5,614,492 của Habener), chúng có thể được cấp qua đường tiêm truyền, qua mũi, hoặc bằng các dụng cụ qua da hoặc đặt trong má. Tổng quan về các phương pháp điều trị điều trị bệnh béo phì hiện thời và nổi bật có thể thấy trong các ấn phẩm: Melnikova, I. và các đồng tác giả, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S.,

Endocrinology, 150(6):2512-2517 (2009); và Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại chất trị liệu khác, như các chất ức chế DGAT, thuốc hạ LDL như các statin (các chất ức chế HMG CoA reductaza) hoặc các chất ức chế hấp thu cholesteol, các chất điều biến PCSK9, các thuốc làm tăng HDL như các chất ức chế CETP.

Các tác nhân trị liệu nêu trên, khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, với các lượng được chỉ định trong ấn phẩm: *Physicians' Desk Reference*, như trong các patent đã nêu trên, hoặc là được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trung bình trong lĩnh vực này.

Đặc biệt khi được tạo ra ở dạng đơn vị liều lượng đơn, có khả năng là tồn tại sự tương tác hóa học giữa các hoạt chất được kết hợp. Vì lý do này, khi hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu thứ hai được kết hợp với đơn vị liều lượng đơn thì chúng được bào chế để cho dù các hoạt chất được kết hợp ở dạng đơn vị liều lượng đơn, thì sự tiếp xúc vật lý giữa các hoạt chất được giảm đến mức tối thiểu (tức là được khử). Ví dụ, một hoạt chất có thể được bao lớp tan trong ruột. Nhờ việc bao lớp bao tan trong ruột một trong số các hoạt chất, cho phép không chỉ làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc giữa các hoạt chất được kết hợp, mà ngoài ra, có thể kiểm soát được sự giải phóng của một trong số các thành phần này trong đường tiêu hóa để sao cho một trong số các thành phần này không giải phóng trong dạ dày mà sẽ giải phóng trong ruột. Một trong số các hoạt chất cũng có thể được bao bằng chất liệu có tác dụng làm giải phóng kéo trong đường dạ dày ruột và cũng có tác động làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc vật lý giữa các hoạt chất được kết hợp. Hơn thế nữa, thành phần được giải phóng kéo dài có thể được bao thêm lớp bao tan trong ruột để sao cho sự giải phóng của thành phần này chỉ xảy ra trong đường ruột. Một giải pháp nữa có thể là bao gồm chế phẩm của sản phẩm kết hợp trong đó một thành phần được bao bằng polyme giải phóng kéo dài và/hoặc tan trong ruột, và thành phần còn lại cũng được bao bằng polyme như loại có độ nhớt thấp của hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) hoặc các chất liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, để ngăn cách tiếp các hoạt chất. Lớp bao polyme có nhiệm vụ tạo ra một lớp ngăn cách bổ sung đối với sự tương tác với thành phần khác.

Cũng có thể có các cách thức khác để giảm sự tiếp xúc giữa các thành phần của các sản phẩm kết hợp theo sáng chế, cho dù được cấp ở dạng liều lượng đơn hoặc được cấp ở các dạng tách biệt nhưng đồng thời bởi cùng cách thức, sẽ dễ dàng được hiểu rõ

đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, với sự trợ giúp của phân mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cấp một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Các thuật ngữ "được cấp ở dạng kết hợp" hoặc "trị liệu kết hợp" để chỉ rằng hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được cấp đồng thời cho động vật có vú cần được điều trị. Khi được cấp ở dạng kết hợp, mỗi thành phần có thể được cấp đồng thời hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ ở các thời điểm khác nhau. Do vậy, mỗi thành phần có thể được cấp một cách riêng biệt nhưng đủ gần nhau về thời gian để tạo ra hiệu quả điều trị được mong muốn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích làm các hợp chất chuẩn và tham chiếu, ví dụ làm đối chứng hoặc chuẩn chất lượng, trong các thử nghiệm hoặc các thử nghiệm liên quan đến enzym MGAT2. Các hợp chất như vậy có thể đưa ra trong bộ kit thương mại, ví dụ, để sử dụng trong nghiên cứu dược học liên quan đến MGAT2 hoặc hoạt tính chống đái tháo. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm tham chiếu trong thử nghiệm để so sánh hoạt tính đã biết của nó với hợp chất có hoạt tính chưa được biết. Nó đảm bảo cho các nhà nghiên cứu tiến hành thử nghiệm một cách thích hợp và tạo ra một cơ sở để so sánh, đặc biệt là khi hợp chất thử nghiệm là một dẫn xuất của hợp chất tham chiếu. Khi phát triển các thử nghiệm hoặc quy trình mới, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để thử nghiệm hiệu lực của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được áp dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán liên quan đến MGAT2.

Sáng chế cũng bao hàm sản phẩm. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sản phẩm" được dự liệu để bao gồm, nhưng không nhằm giới hạn, ở bộ kit và vật dụng. Sản phẩm theo sáng chế, bao gồm: (a) vật dụng thứ nhất; (b) dược phẩm nằm trong vật dụng thứ nhất, trong đó dược phẩm này, bao gồm: tác nhân trị liệu thứ nhất, bao gồm: hợp chất theo sáng chế hoặc dạng muối dược dụng của nó; và, (c) tờ in hướng dẫn lồng trong vật dụng chỉ ra rằng dược phẩm này có thể sử dụng được để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2 (như được xác định ở trên). Theo một phương án khác, tờ in hướng dẫn lồng trong vật dụng chỉ ra rằng dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng kết hợp (như được xác định ở trên) với tác nhân trị liệu thứ hai để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiều bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MGAT2. Sản phẩm này có thể còn bao gồm: (d) vật dụng thứ hai, trong đó các thành phần (a) và (b) nằm trong vật dụng thứ hai và thành phần (c) nằm trong hoặc ngoài vật

đựng thứ hai. Việc nằm trong các vật đựng thứ nhất và thứ hai vật đựng có nghĩa là vật đựng tương ứng giữ thành phần bên trong các đường bao của nó.

Vật đựng thứ nhất là chỗ chứa được sử dụng để mang dược phẩm. Vật đựng này có thể là để dùng cho việc sản xuất, lưu giữ, vận chuyển, và/hoặc bán lẻ/buôn. Vật đựng thứ nhất được dự liệu để đựng chai, lọ, lọ nhỏ, bình cầu, bơm tiêm, ống (ví dụ, cho chế phẩm kem bôi), hoặc vật đựng khác bất kỳ được sử dụng cho việc sản xuất, mang, cất giữ, hoặc phân phối sản phẩm dược.

Vật đựng thứ hai là được sử dụng để mang vật đựng thứ nhất và, tùy ý, từ in hướng dẫn sử dụng. Các ví dụ về vật đựng thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hộp (ví dụ, hộp bìa cứng hoặc chất dẻo), thùng, hộp các tông, túi (ví dụ, túi giấy hoặc chất dẻo), túi, và bao. Từ in hướng dẫn sử dụng có thể được gắn vật lý lên phía bên ngoài của vật đựng thứ nhất bằng băng keo, keo, hồ, hoặc biện pháp gắn bất kỳ khác, hoặc nó có thể nằm ở bên trong của vật đựng thứ hai mà không cần gắn vật lý vào vật đựng thứ nhất. Theo cách khác, từ in hướng dẫn sử dụng nằm ở bên ngoài của vật đựng thứ hai. Khi nằm ở bên ngoài vật đựng thứ hai, thì sẽ ưu tiên là từ in hướng dẫn sử dụng được gắn vào bằng băng keo, keo, hồ, hoặc biện pháp gắn bất kỳ khác. Theo cách khác, nó có thể được để sát vào áp vào phía ngoài của vật đựng thứ hai mà không cần gắn vật lý vào nó.

Từ in hướng dẫn sử dụng có dạng nhãn, thẻ, nhãn chỉ báo, v.v. đưa ra thông tin liên quan đến dược phẩm nằm trong vật đựng thứ nhất. Thông tin được đề cập trong từ này thường là sẽ được quy định bởi cơ quan quản lý khu vực mà ở đó sản phẩm được bán (ví dụ, United States Food and Drug Administration). Tốt hơn là, từ in hướng dẫn sử dụng đề cập cụ thể đến các chỉ dẫn dùng thuốc cho dược phẩm đã được phê chuẩn. Từ in hướng dẫn sử dụng có thể được làm bằng vật liệu bất kỳ cho phép có thể đọc được thông tin được nêu trong nó. Tốt hơn là, từ in hướng dẫn sử dụng là vật liệu có thể in được (ví dụ, giấy, chất dẻo, bìa cứng, giấy bạc, giấy dính lưng hoặc chất dẻo, v.v.) trên đó thông tin mong muốn được đưa ra (ví dụ, được hoặc được phủ).

Các tinh thần khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua phần mô tả dưới đây cho các phương án điển hình được đưa ra để minh họa sáng chế và không được dự liệu để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ đưa ra dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế, là một phần phạm vi và các phương án cụ thể của sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các chữ viết tắt và các ký hiệu hoá học mang các giá trị thông thường và phổ biến của chúng trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể. Trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể, các hợp chất được mô tả ở đây đã được điều chế, được phân lập và được đặc tả bằng cách sử dụng các sơ đồ và các phương pháp khác đã bộc lộ ở đây hoặc có thể được điều chế nhờ sử dụng chúng.

HPLC/MS, HPLC ĐIỀU CHẾ/PHÂN TÍCH, VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TÁCH BẤT ĐỐI XỨNG ĐƯỢC SỬ DỤNG CHO VIỆC ĐẶC TẢ HOẶC TINH CHẾ TRONG CÁC VÍ DỤ

HPLC/MS phân tích (trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể) được thực hiện trên máy sắc ký lỏng Shimadzu SCL-10A và quang phổ kế Waters MICROMASS® ZQ Mass (Khí hòa tan: Nitơ; Nhiệt độ hòa tan: 250°C; Nhiệt độ nguồn cấp ion: 120°C; các điều kiện phun điện dương) sử dụng các phương pháp sau:

Gradient tuyến tính từ 0% đến 100% dung môi B trong 2 phút, với 1 phút giữ ở 100% B, hoặc

Gradient tuyến tính từ 0% đến 100% dung môi B trong 4 phút, với 1 phút giữ ở 100% B;

Quan sát UV ở 220nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30mm x 4,6 mm; hạt 5µ (gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C);

Tốc độ chảy: 1,0mL/phút (gradient 2 phút) hoặc 0,8mL/phút (gradient 4 phút);

Dung môi A: 10%ACN, 90% nước, 0,1% TFA; hoặc, 10% MeOH, 90% nước, 0,1% TFA và

Dung môi B: 90%ACN, 10% nước, 0,1% TFA; hoặc, 90% MeOH, 10% nước, 0,1% TFA.

HPLC điều chế (trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể) được thực hiện trên máy sắc ký lỏng Shimadzu SCL-10A với gradient tuyến tính 20-100% Dung môi B trên 10 đến 30 phút, với từ 2 đến 5 phút giữ ở 100% Dung môi B như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này;

Quan sát UV ở 220nm;

Cột: PHENOMENEX® Luna Axia 5µ C18 30 x 100mm;

Tốc độ chảy: 20mL/phút;

Dung môi A: 10%ACN, 90% nước, 0,1% TFA; hoặc 10% MeOH, 90% nước, 0,1% TFA; và

Dung môi B: 90%ACN, 10% nước, 0,1% TFA; hoặc 90% MeOH, 10% nước, 0,1% TFA.

Sắc ký SFC bất đối xứng điều chế (trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể) được thực hiện trên máy sắc ký Berger Multigram II SFC sử dụng một trong các phương pháp sau:

Phương pháp SFC bất đối xứng điều chế A:

Cột: CHIRALCEL® OD-H, 30 x 250mm ID, 5µm

Tốc độ chảy: 90mL/phút, 100 bar BP, 40°C

Pha động: 15% Metanol /85% CO₂

Bước sóng dò: 254 nm

Thể tích phun và Dung dịch mẫu: 0,5mL của 4,65g trong 35mL Metanol (133mg/mL)

Phương pháp SFC bất đối xứng điều chế B:

Dụng cụ: Berger SFC MGII (HPW-2501)

Cột: CHIRALPAK® IA 25 x 3 cm ID, 5µm

Tốc độ chảy: 85,0mL/phút

Pha động: 85/15/0,1,CO₂/IPA/DEA, 150 bar

Bước sóng dò: 225nm (Lamđã max)

Điều chế Mẫu và Thể tích phun: 300µL của khoảng 13mg/0,5mL IPA (khoảng 26mg/mL)

Phương pháp SFC bất đối xứng điều chế C

Cột: CHIRALPAK® IA 25 x 3 cm ID, 5µm

Tốc độ chảy: 90mL/phút

Pha động: 85/15/0,1,CO₂/MeOH/DEA, 150 bar

Bước sóng dò: 270nm (Lambđã max)

Điều chế Mẫu và Thể tích phun: 300µL của khoảng 90mg/2mL MeOH (khoảng 45mg/mL)

Phương pháp SFC bất đối xứng điều chế D

Tốc độ chảy: 40mL/phút, 100 Bar, 35°C

Pha động: 20% Metanol/80% CO₂

Bước sóng dò: 224 nm (Lambđã max)

Thể tích phun: 300 μ L

Điều chế mẫu: 10mg được hòa tan trong 0,5mL MeCN (20mg/mL);
17mg được hòa tan trong 0,5mL MeCN (34mg/mL)

Sắc ký SFC bất đối xứng phân tích (trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể) được thực hiện trên Aurora Analytical SFC hoặc Berger Analytical SFC sử dụng một trong các phương pháp sau:

Phương pháp SFC bất đối xứng phân tích A:

Cột: CHIRALCEL[®] OD-H, 4,6 x 250mm ID, 5 μ m

Tốc độ chảy: 3,0mL/phút, 100 bar BP, 35°C.

Pha động: 15% Metanol/85% CO₂

Bước sóng dò: 220nm

Dung dịch mẫu: 1mg/mL trong metanol (đặc/đã hoàn nguyên)

Thể tích phun: 10 μ L

Phương pháp SFC bất đối xứng phân tích B:

Cột: CHIRALPAK[®] IA 250 x 4,6 mm ID, 5 μ m

Tốc độ chảy: 2,0mL/phút

Pha động: 85/15/0,1, CO₂/IPA/DEA, 150 bar

Bước sóng dò: 225nm (Lamđã max)

Thể tích phun: 10 μ L

Phương pháp SFC bất đối xứng phân tích C:

Cột: CHIRALPAK[®] IA 250 x 4,6 mm ID, 5 μ m

Tốc độ chảy: 3,0mL/phút

Pha động: 65/35/0,1, CO₂/MeOH/DEA, 150 bar

Bước sóng dò: 270nm (Lambđã max)

Thể tích phun: 10 μ L

Phương pháp SFC bất đối xứng phân tích D:

Cột: CHIRALCEL[®] OD, 250 x 4,6 mm ID, 10 μ m

Tốc độ chảy: 2,0mL/phút, 100 bar, 35°C

Pha động: 20% Metanol/80% CO₂

Bước sóng dò: 223 nm

Thể tích phun: 10 μ L

NMR được sử dụng trong các ví dụ đặc tả

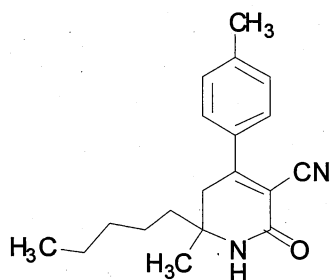
Phổ ^1H NMR (trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể) thu được bằng các quang phổ kế biến đổi JEOL hoặc Bruker FOURIER[®] chạy ở 400MHz hoặc 500MHz. Các thử nghiệm ^1H -nOe được tiến hành trong một số trường hợp để đánh giá hóa học vùng bằng quang phổ kế biến đổi 400MHz Bruker FOURIER[®].

Các dữ liệu quang phổ được đưa ra dưới dạng dịch chuyển hóa học (số bội, số lượng hydro, hằng số ngẫu hợp theo Hz) và được đưa ra theo ppm (đơn vị δ) tính theo chất chuẩn nội (tetramethyl silan = 0ppm) cho phổ ^1H NMR, hoặc được tham chiếu theo pic dung môi tồn dư (2,49ppm cho $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$, 3,30ppm cho CD_2HOD , 1,94 cho CHD_2CN , 7,26ppm cho CHCl_3 , 5,32ppm cho CDHCl_2).

Thiết bị vi sóng được sử dụng trong các phản ứng gia nhiệt.

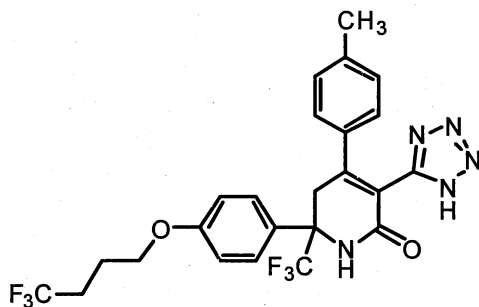
Chất khơi mào BIOTAGE[®] 2,5, công suất tối đa 400W, khoảng thể tích phản ứng 0,2-10mL. Các phản ứng được tiến hành trong các bình áp lực kín được sản xuất đặc biệt cho thiết bị này.

Ví dụ 1. 6-metyl-2-oxo-6-phenyl-4-*p*-tolyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



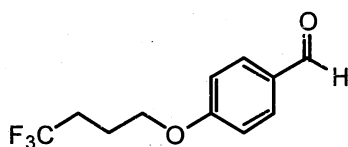
Dung dịch gồm heptan-2-on (51mg, 0,45mmol), 1-*p*-tolyletanon (60mg, 0,45mmol), etyl-2-xyanoaxetat (51mg, 0,45mmol) và amoni axetat (42mg, 0,55mmol) trong DMF khan (0,6mL) được gia nhiệt cùng với khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (8mg, 6%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 297,41, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 297,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, J = 6,87Hz, 3H), 1,24-1,40 (m, 9H), 1,51-1,71 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,73-2,97 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,70Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,70Hz, 2H).

Ví dụ 2. 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1*H*)-on



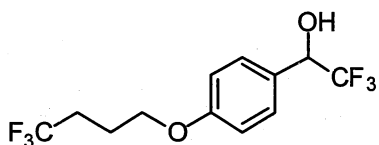
chất đồng phân R

Hợp chất trung gian 2A. 4-(4,4,4-triflorobutoxy)benzaldehyt



Dung dịch gồm 4-hydroxybenzaldehyt (20g, 164mmol) và 4,4,4-triflorobutan-1-ol (25g, 195mmol) trong CH_2Cl_2 khan (500mL) ở 0°C dưới Ar được bổ sung dung dịch gồm PPh_3 (51,5g, 196mmol) trong CH_2Cl_2 (200mL) trên 15 phút, và sau đó DIAD (36,4g, 180mmol) trong CH_2Cl_2 khan (150mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được nghiền thành bột cùng với CH_2Cl_2 ba lần để loại bỏ các chất rắn không tan. Các nước rửa CH_2Cl_2 đã gộp lại được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (330g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 2A (27g, 71%) dưới dạng dầu màu nâu sáng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$: 232,20, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233,0.

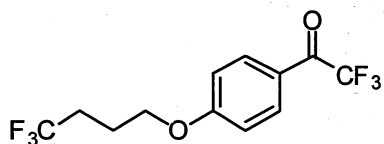
Hợp chất trung gian 2B. 2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)etanol



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2A (26,7g, 114mmol) và trimetyl(triflorometyl)silan (16,9g, 119mmol) trong DME khan (112mL) được bổ sung CsF (500mg, 3,29mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước HCl 4N (114mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng

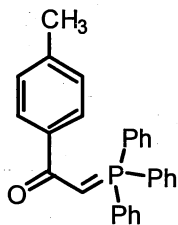
bằng EtOAc (300mL) và được rửa bằng nước, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 2B (42,5g, 122%) dưới dạng dầu. Sản phẩm thô này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2$: 302,21, theo thử nghiệm: $[\text{M}-\text{H}]$ 301,2.

Hợp chất trung gian 2C. 2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)etanon



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2B (115mmol) trong CH_2Cl_2 khan (320mL) được bổ sung Dess-Martin periodinan (50,2g, 118mmol) từng phần một ở 0°C . Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng này được bổ sung 100mL dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và 250mL EtOAc. Phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa. Chất liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa. Các chất rắn bổ sung đã tạo ra khi để yên qua đêm được loại bỏ. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra chất lỏng màu nâu sẫm, nó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (220g silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra Hợp chất trung gian 2C (26g, 76%) ở dạng dầu không màu.

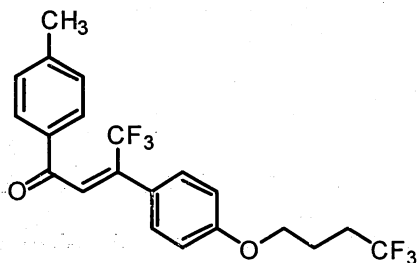
Hợp chất trung gian 2D. Triphenylphosphoni *p*-tolylcacbonylylit



Dung dịch hồi lưu của PPh_3 (6,15g, 23,47mmol) trong THF khan (220mL) trong môi trường agon được bổ sung từng giọt dung dịch của 2-bromo-1-*p*-tolyletanon (5g, 23,47mmol) trong THF (60mL). Phản ứng được hồi lưu trong 2,5 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng diethyl ete. Các chất rắn được tạo huyền phù với tỷ lệ 1:1 MeOH và H_2O (500mL), và sau đó dung dịch nước NaOH 2N (55mL) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. MeOH được loại bỏ trong chân không

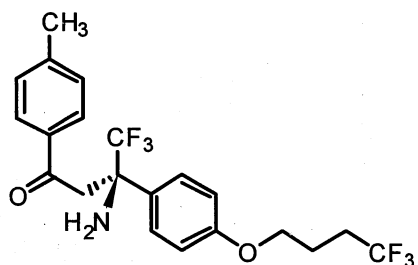
và dung dịch nước được chiết bằng CHCl_3 . Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 2D (9g, 97%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{OP}$: 394,44, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 395,2.

Hợp chất trung gian 2E. (Z)-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)but-2-en-1-on

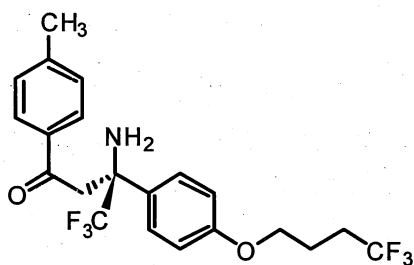


Hợp chất trung gian 2D (5,13g, 13mmol) và hợp chất trung gian 2C (3,90g, 13mmol) được tạo huyền phù trong DMSO (15mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 160°C trong 1000s dưới các điều kiện vi sóng. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (60mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (120g silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra Hợp chất trung gian 2E (5,9g, 98%) dưới dạng dầu màu nâu sáng.

Hợp chất trung gian 2F, chất đồng phân 1. (R)-3-amino-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-butan-1-on

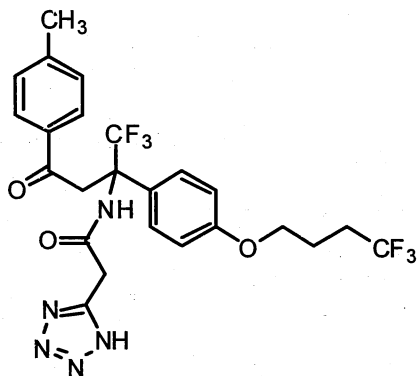


Hợp chất trung gian 2F, chất đồng phân 2. (S)-3-amino-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-butan-1-on



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2E (2,1g, 5,04mmol) trong DMSO (50mL) được bổ sung dung dịch nước NH_4OH 15N (25mL). Hỗn hợp này được khuấy trong bình áp lực kín trong 2 ngày. Phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (60mL), được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel cột (được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra Hợp chất trung gian triệt quang 2F (2,2g, 101%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$: 433,39, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 434,2. Việc tách các chất đồng phân đối ảnh riêng của hợp chất trung gian 2F được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC bất đối xứng điều chế A: Hợp chất trung gian triệt quang 2F (2200mg) tạo ra Hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 1 (817mg) và hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2 (790mg). Việc xác định độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của hợp chất trung gian 2F, là các chất đồng phân 1 và 2 được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC phân tích A. Hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 1: $\text{RT} = 2,2$ phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%. Hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2: $\text{RT} = 2,8$ phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%. Dữ liệu kết tinh tia X được thu thập cho muối axit camphorulfonic của hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 1 thể hiện tâm không đối xứng có cấu hình *R*; Do đó, tâm không đối xứng cho hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2 có cấu hình *S*.

Hợp chất trung gian 2G. 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-*N*-(1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)-phenyl)butan-2-yl)axetamit

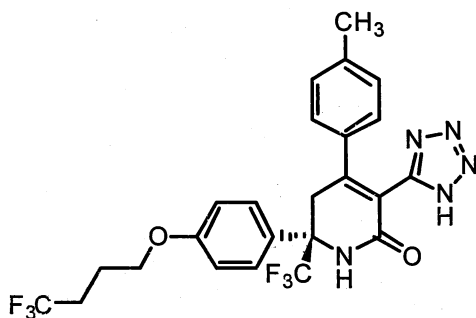


Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2F (789mg, 1,82mmol) trong THF khan (9mL) ở 0°C được bổ sung DCC (1,13g, 5,46mmol). Axit 2-tetrazol axetic (700mg, 5,46mmol) được bổ sung từng giọt ở dạng huyền phù trong THF khan (8mL). Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng THF. Phần dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (40mL), được rửa bằng Na₂CO₃ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan, được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 2G (1,5g, 152%) là chất rắn màu nâu đỏ. Hợp chất trung gian 2G được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₂₃F₆N₅O₃: 543,46, theo thử nghiệm: [M+H] 543,9.

Ví dụ 2

Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2G (1,5g) trong EtOH (11mL) được bổ sung piperidin (0,33mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 78°C trong 16 giờ trong lọ nhỏ đáy kín. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm khô trong chân không và sản phẩm được tái hòa tan trong MeOH và được cô một lần nữa. Sản phẩm màu nâu dạng dầu được tái hòa tan trong CH₂Cl₂ (5mL) và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất theo ví dụ 2 (552mg, 57% trong 2 bước) as a đỏdish foam. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₂₁F₆N₅O₂: 525,45, theo thử nghiệm: [M+H] 526,2. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, *J* = 9,1Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0Hz, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,1Hz, 2H), 3,84-3,64 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,00 (m, 2H).

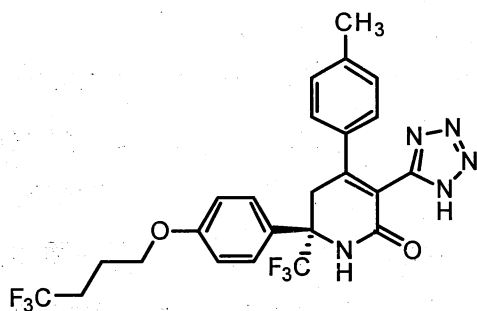
Ví dụ 2-1. (S)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on



Việc tách các chất đồng phân đối ảnh riêng của Ví dụ 2 được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC bất đối xứng điều chế C: Chất triệt quang theo ví dụ 2 (89mg) tạo ra hợp chất theo ví dụ 2-1 (21mg). Việc xác định độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của Ví dụ 2-1 được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC phân tích C. RT = 6,0 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%.

Hợp chất theo ví dụ 2-1 có thể được tạo ra theo cách khác từ Hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2 bằng cách sử dụng trình tự tương tự như trình tự để chuyển hóa hợp chất Hợp chất trung gian 2F thành hợp chất theo ví dụ 2.

Ví dụ 2-2. (*R*)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on

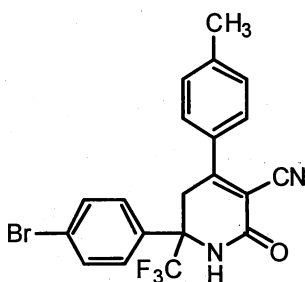


chất đồng phân R

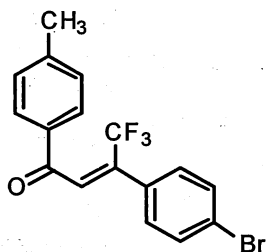
Việc tách các chất đồng phân đối ảnh riêng của Ví dụ 2 được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC bất đối xứng điều chế C: Chất triệt quang theo ví dụ 2 (89mg) tạo ra hợp chất theo ví dụ 2-2 (22mg). Việc xác định độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của Ví dụ 2-2 được tiến hành bằng cách sử dụng phương pháp SFC phân tích C. RT = 15,1 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%.

Hợp chất theo ví dụ 2-2 có thể được tạo ra theo cách khác từ Hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 1 bằng cách sử dụng trình tự tương tự như trình tự để chuyển hóa hợp chất Hợp chất trung gian 2F thành hợp chất theo ví dụ 2.

Ví dụ 3. 6-(4-bromophenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-cacbonitril

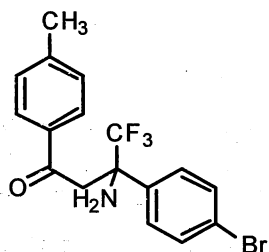


Hợp chất trung gian 3A. (Z)-3-(4-bromophenyl)-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolylbut-2-en-1-on



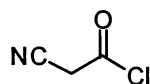
Hợp chất trung gian 2D (1,84g, 4,74mmol) và 1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifloroetanon (1,2g, 4,74mmol) được hòa tan trong THF (8mL) và được đun nóng lên 150°C trong 1000s dưới các điều kiện vi sóng. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24g silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 3A (1,51g, 86%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{17}H_{12}BrF_3O$ 369,18, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 371,0.

Hợp chất trung gian 3B. 3-amino-3-(4-bromophenyl)-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolylbutan-1-on



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 3A (1,53g, 4,14mmol) trong DMSO (23mL) được bổ sung dung dịch nước NH_4OH 15N (10mL). Bình phản ứng được đóng kín và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. DMSO bổ sung (3mL) và dung dịch nước NH_4OH 15N (1mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc bổ sung DMSO (4mL) được lặp lại và phản ứng được khuấy trong 16 giờ nữa. Dung dịch này được cô trong chân không tiếp đó là đông khô nhanh để tạo ra Hợp chất trung gian 3B (1,8g, 100%) là dầu màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{17}H_{15}BrF_3NO$: 386,21, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 388,1.

Hợp chất trung gian 3C. 2-xyanoaxetyl clorua



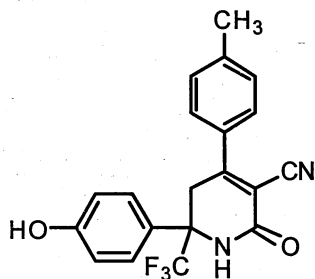
Hỗn hợp gồm axit 2-xyanoaxetic (893mg, 10,5mmol) và DMF (16μL) trong CH_2Cl_2 khan (20mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt dung dịch 2M của oxalyl clorua

(6mL, 12mmol) trong CH_2Cl_2 . Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 20 phút, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra Hợp chất trung gian 3C, nó được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 3

Dung dịch gồm hợp chất trung gian 3B (1,6g, 4,1mmol) trong CH_2Cl_2 khan (15mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch gồm hợp chất trung gian 3C (1,1g, 10,5mmol), pyridin (0,85mL), và DMAP (20mg) trong CH_2Cl_2 khan (5mL). Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 20 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc (30mL), được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô để tạo ra chất rắn màu nâu. Chất liệu rắn được nghiền thành bột cùng với CH_2Cl_2 /diethyl ete để tạo ra hợp chất theo ví dụ 3 (1,27g) là chất rắn màu trắng đục. Dịch nổi trên bề mặt được bốc hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra mẻ thứ hai của Ví dụ 3 (0,22g). Hiệu suất kết hợp là 1,49g (80%). Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$: 435,24, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 437,0. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 3,45-3,67 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,70\text{Hz}$, 2H), 7,39 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,45 (d, $J = 7,70\text{Hz}$, 2H), 7,60 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 4. 6-(4-Hydroxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril

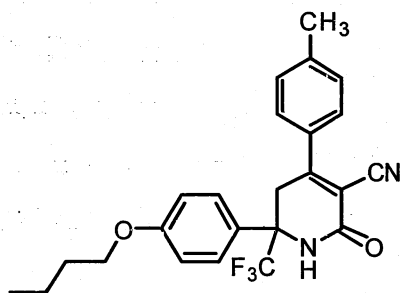


Hợp chất theo ví dụ 3 (1,49g, 3,42mmol), Pd_2dba_3 (78mg, 0,086mmol), KOH (403mg, 7,2mmol) và bis(1,1-dimethyletyl)[2',4',6'-tris(1-methyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin (73mg, 0,17mmol) được để trong lọ chiếu vi sóng. Lọ này được lấy ra nạp trở lại bằng Ar. 1,4-dioxan (23mL) và nước (13mL) được bổ sung vào lọ này và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C trong 15 phút dưới các điều kiện vi sóng. Phản ứng

được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch HCl 1N, được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất theo ví dụ 4 (1,14g, 85%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho

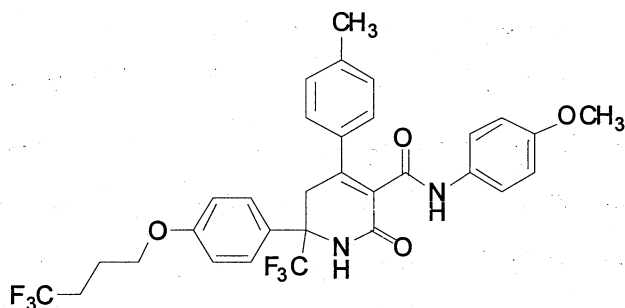
C₂₀H₁₅F₃N₂O₂: 372,34, theo thử nghiệm: [M+H]⁺ 373,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 3,65 (q, *J* = 18,15Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 9,63 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Ví dụ 5. 6-(4-butoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril



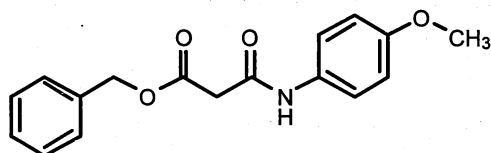
Dung dịch gồm Ví dụ 4 (20mg, 0,054mmol) và *n*-butanol (6mg, 0,081mmol) trong CH₂Cl₂ khan (0,3mL) dưới Ar được bổ sung lần lượt triphenylphosphin (21mg, 0,081mmol) trong CH₂Cl₂ (0,3mL) và DEAD (14mg, 0,081mmol) trong CH₂Cl₂ (0,3mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong môi trường argon trong 20 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được bốc hơi trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (CH₃CN/H₂O/TFA) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 5 (5,6mg, 24%). Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₂₃F₃N₂O₂ 428,45, theo thử nghiệm: [M+H]⁺ 429,3. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, *J* = 7,42Hz, 3H), 1,41-1,56 (m, 2H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,56 (q, *J* = 18,15Hz, 2H), 3,92-4,03 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,25Hz, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,70Hz, 2H).

Ví dụ 6. *N*-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(trifloro-metyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit



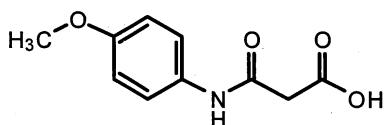
chất đồng phân R

Hợp chất trung gian 6A. Benzyl 3-(4-(metylamino)phenylamino)-3-oxopropanoat



Dung dịch gồm monobenzyl malonat (12,2g, 63,1mmol) và DMF (90 μ l) trong CH₂Cl₂ khan (100mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch oxalyl clorua 2M (35mL, 70mmol) trong CH₂Cl₂. Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra axit clorua đã được điều chế mới. Nó được hòa tan trong CH₂Cl₂ khan (50mL) và được bổ sung từng giọt dung dịch gồm 4-metoxyanilin (7,76g, 63mmol) trong CH₂Cl₂ khan (50mL) ở 0°C trước khi bổ sung pyridin (5,35mL, 66,2mmol). Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄ khan, được lọc và được cô. Phần cặn được nghiền thành bột cùng với EtOAc/ CH₂Cl₂ để tạo ra mẻ thứ nhất của hợp chất trung gian 6A là chất rắn màu nâu nhạt (6,95g). Dịch nổi trên bề mặt được bốc hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra mẻ thứ hai của hợp chất trung gian 6A là chất rắn màu nâu nhạt (7,4g). Hiệu suất kết hợp là 14,4g (76%). Phân tích LCMS theo tính toán cho C₁₇H₁₈N₂O₃ 298,34, theo thử nghiệm: [M+H]⁺ 300,2.

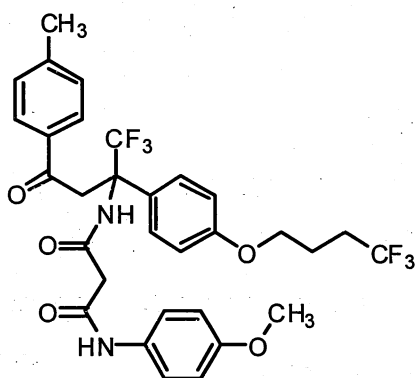
Hợp chất trung gian 6B. axit 3-(4-metoxyphenylamino)-3-oxopropanoic



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 6A (14,4g, 4,8mmol) trong 10:1 EtOAc/MeOH (220mL) được bổ sung 10% Pd/C (250mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh dưới môi trường hydro (40psi) trong 2 giờ. 10% Pd/C nữa (250mg) được

bổ sung và phản ứng được khuấy dưới 50psi hydro trong 1 giờ nữa. 10% Pd/C nữa (500mg) được bổ sung và phản ứng được khuấy dưới 50psi hydro trong 1 giờ nữa. Phản ứng được lọc qua đệm Xelit® và phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra Hợp chất trung gian 6B (11,1g, 96%) là chất rắn màu trắng nhờ. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{10}H_{11}NO_4$ 209,20, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 210,1.

Hợp chất trung gian 6C. *N*¹-(4-metoxyphenyl)-*N*³-(1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-trifloro-butoxy)phenyl)-butan-2-yl)malonamit

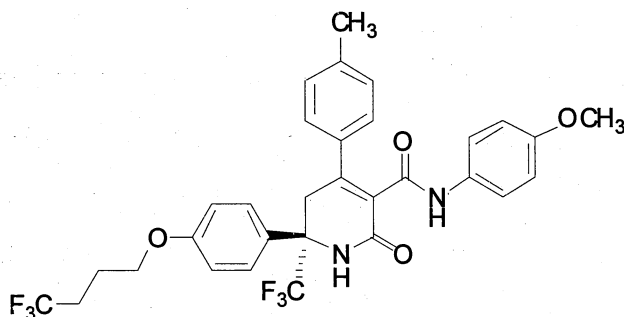


Triphenylphosphin (8,42g, 32,1mmol) trong CH_2Cl_2 khan (70mL) được bổ sung Hợp chất trung gian 6B (2,24g, 10,7mmol) trong CH_2Cl_2 khan (30mL) tiếp đó là trichloroaxetonitril (1,86g, 12,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Axit clorua đã được điều chế mới được bổ sung vào dung dịch gồm hợp chất trung gian 2F (1,13g, 2,61mmol) trong CH_2Cl_2 khan (20mL), tiếp đó bổ sung pyridin (1,04mL, 1,02g, 12,85mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường agon qua đêm. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và MeOH (40mL) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (120g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan). Sản phẩm và triphenylphosphin oxit được đồng rửa giải. Các phân đoạn chứa cả hai được gộp lại và được bốc hơi đến khan. Các chất rắn được nghiền thành bột cùng với các hexan/EtOAc để loại bỏ phần lớn triphenylphosphin oxit. Sản phẩm được tinh chế một lần nữa bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 6C (1,03g, 63%) là dầu màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ 624,57, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 625,3.

Ví dụ 6

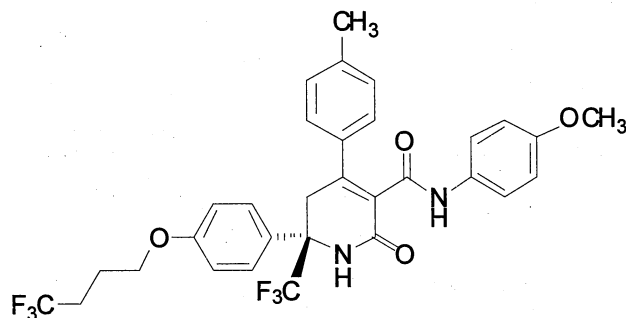
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 6C (1,03g, 1,65mmol) trong MeOH (10mL) được bổ sung piperidin (100 μ L, 1,01mmol). Phản ứng này được khuấy ở 75°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (120g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan). Các phân đoạn hỗn hợp từ cột đầu tiên được tinh chế một lần nữa bằng cách sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 6 (546mg, 55%) là chất rắn màu trắng nhò. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{31}H_{28}F_6N_2O_4$: 606,56, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 607,3. 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,97-2,08 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,44 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,06 (t, $J = 6,05Hz$, 2H), 6,77 (d, $J = 9,35Hz$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,80Hz$, 2H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,25Hz$, 2H), 7,52 (d, $J = 8,80Hz$, 2H).

Ví dụ 6-1. (*R*)-*N*-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(trifloro-metyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit



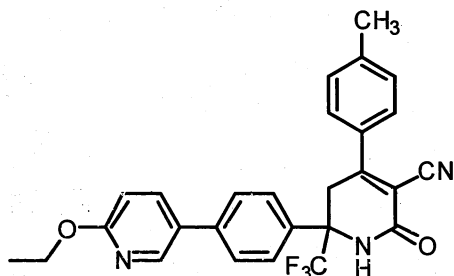
Hợp chất theo chất đồng phân RVí dụ 6-1 được điều chế nhờ sử dụng phương pháp tương tự như Ví dụ 6 bằng cách thay thế hợp chất trung gian 2F bằng hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 1.

Ví dụ 6-2. (*S*)-*N*-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(trifloro-metyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit



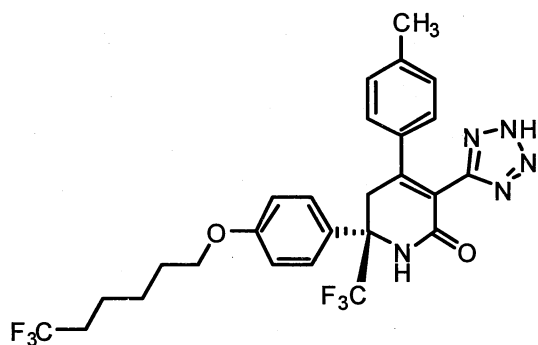
Hợp chất theo ví dụ 6-2 được điều chế nhờ sử dụng phương pháp tương tự như Ví dụ 6 bằng cách thay thế hợp chất trung gian 2F bằng hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2.

Ví dụ 7. 6-(4-(6-etoxy-pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonitril

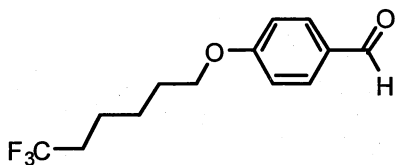


Dung dịch gồm hợp chất theo ví dụ 3 (20mg, 0,046mmol), axit 6-etoxy-pyridin-3-yl boronic (11mg, 0,07mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (5mg, 10mol%) trong DMF (0,6mL) đã sục Ar được bổ sung dung dịch nước K_2CO_3 2N (46 μ L, 0,096mmol). Bình này được đóng kín và phản ứng được đun nóng lên 80°C trong 22 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế (lần lượt là $CH_3CN/H_2O/TFA$ và $CH_3OH/H_2O/TFA$) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 7 (10mg, 45%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{27}H_{22}F_3N_3O_2$: 477,48, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 478,3. 1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,40 (t, $J = 6,87Hz$, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,71-3,88 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,15Hz$, 2H), 6,94 (d, $J = 8,25Hz$, 1H), 7,33 (d, $J = 7,70Hz$, 2H), 7,54 (d, $J = 8,25Hz$, 2H), 7,66-7,78 (m, 4H), 8,05 (dd, $J = 8,80$, 2,20Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,20Hz$, 1H).

Ví dụ 8. (S)-3-(2H-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-on

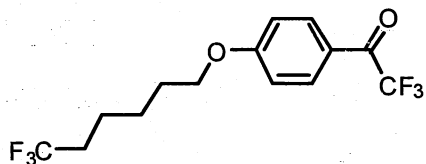


Hợp chất trung gian 8A. 4-(6,6,6-triflorohexyloxy)benzaldehyt



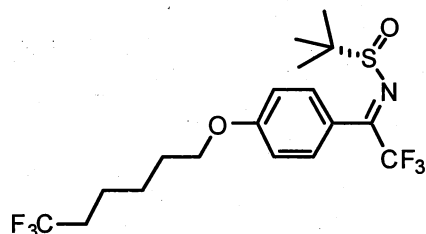
Huyền phù chứa 4-hydroxybenzaldehyt (488mg, 4mmol) và 6-bromo-1,1,1-triflorohexan (657mg, 3mmol) trong MeCN (10mL) được bổ sung K_2CO_3 (829mg, 6,00mmol). Hỗn hợp thu được được hồi lưu qua đêm. Chất liệu không tan được lọc ra và được rửa bằng MeCN. Phần dịch lọc đã kết hợp được cô để cho chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được phân bố trong hai lớp EtOAc và dung dịch NaOH 1N. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để cho hợp chất trung gian 8A dưới dạng chất lỏng trong. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{13}H_{15}F_3O_2$: 260,10, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 261,0.

Hợp chất trung gian 8B. 2,2,2-trifloro-1-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)etanon



Hợp chất trung gian 8B được điều chế nhờ sử dụng phương pháp tương tự như đối với Hợp chất trung gian 2C chỉ khác là hợp chất trung gian 2A được thay bằng hợp chất trung gian 8A. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,06-8,02 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 4,08 (t, $J = 6,2Hz$, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 4 H).

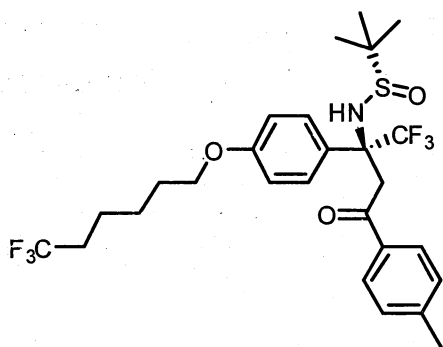
Hợp chất trung gian 8C. (S,E)-2-metyl-N-(2,2,2-trifloro-1-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)etylidèn)propan-2-sulfinamit



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 8B (717mg, 2,184mmol) và (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (529mg, 4,37mmol) trong THF (10mL) được bổ sung tetraetoxytitan (1993mg, 8,74mmol) trong THF (20mL). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 5 giờ. TLC (20% EtOAc trong hexan) cho thấy keton ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Dung môi được bốc hơi để cho dầu màu vàng. Dầu màu vàng này được hòa tan trong EtOAc và sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (25mL) và một lượng lớn

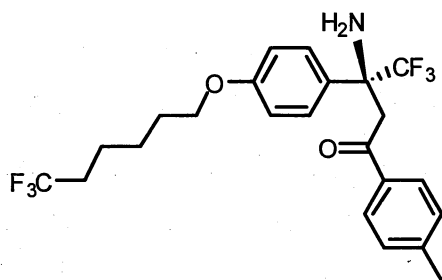
kết tủa màu trắng mịn tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm Xelit®. Chất kết tủa màu trắng được rửa bằng EtOAc. Dung dịch EtOAc đã kết hợp được rửa một lần nữa bằng NaHCO₃ bão hòa, được làm khô (MgSO₄) và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để cho hợp chất trung gian 8C (620mg, 66%).

Hợp chất trung gian 8D. (S)-2-metyl-N-((S)-1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)butan-2-yl)propan-2-sulfinamit



Dung dịch gồm 1-(*p*-tolyl)etanon (609mg, 4,31mmol) trong THF (10mL) được làm lạnh xuống -78°C và dung dịch này được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (4,31mL, 4,31mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 20 phút và sau đó Hợp chất trung gian 8C (620mg, 1,437mmol) trong THF (3mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ và sau đó ở 0°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được dừng bằng NH₄Cl và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để cho hợp chất trung gian 8D (482mg, 59%) dưới dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải chậm trên cột silicagel. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₇H₃₃F₆NO₃S: 565,21, theo thử nghiệm: [M+H] 566,0.

Hợp chất trung gian 8E. (S)-3-amino-4,4,4-trifloro-1-*p*-tolyl-3-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)butan-1-on

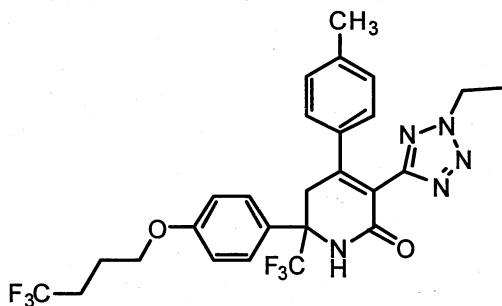


Dung dịch gồm hợp chất trung gian 8D (482mg, 0,852mmol) trong MeOH (4mL) được bổ sung dung dịch HCl 4M (1mL, 4,00mmol) trong dioxan. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được hấp thụ trong EtOAc, được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô để cho hợp chất trung gian (386mg, 58%) ở dạng dầu không màu, nó được sử dụng cho phản ứng sau đó mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₃H₂₅F₆NO₂: 461,18, theo thử nghiệm: [M+H] 461,9.

Ví dụ 8

Dung dịch gồm hợp chất trung gian 8E (140mg, 0,303mmol) và axit 2-(2H-tetrazol-5-yl)acetic (117mg, 0,910mmol) trong THF (3mL) ở 0°C được bổ sung DCC (188mg, 0,910mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Dung môi được bốc hơi và hỗn hợp thô này được hấp thụ trong EtOAc. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, HCl 1N và nước muối, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô để cho dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong EtOH (3mL) và được bổ sung piperidin (300μL, 3,03mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H₂O/TFA) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 8 (86mg, 51%) dưới dạng chất liệu rắn. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₆H₂₅F₆N₅O₂ 553,19, theo thử nghiệm: [M+H] 554,0. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,8Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0Hz, 3H), 7,02-6,93 (m, 4H), 3,99 (t, *J* = 6,3Hz, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H).

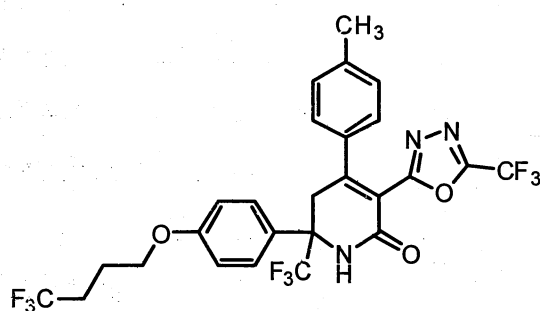
Ví dụ 9. 3-(2-ethyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-on



Hợp chất theo ví dụ 2 (30mg, 0,057mmol) trong CH₂Cl₂ khan (0,6mL) được bổ sung iodoetan (9mg, 0,057mmol) và triethylamin (24μL, 0,17mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 10 phút dưới các điều kiện vi sóng. Dung môi được bốc hơi trong

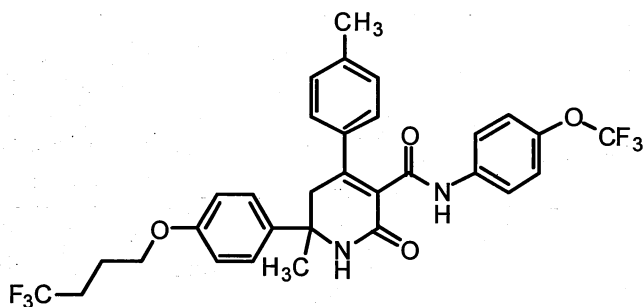
chân không và phân cận được tinh chế bằng HPLC điều chế ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 9 (2,3mg, 7%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ 553,50, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 554,3. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1,51 (t, $J = 7,42\text{Hz}$, 2H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,21-2,39 (m, 5H), 3,51 (d, $J = 17,60\text{Hz}$, 1H), 3,72 (d, $J = 17,60\text{Hz}$, 1H), 4,04 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 4,56 (q, $J = 7,52\text{Hz}$, 2 H) 6,87 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 6,95 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,93 (s, 1H).

Ví dụ 10. 4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-3-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on

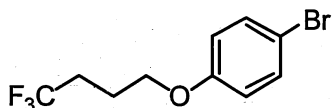


Hợp chất theo ví dụ 2 (29mg, 0,055mmol) trong CH_2Cl_2 khan (0,3mL) được bổ sung từng giọt dung dịch gồm trifloroaxetic anhydrit (23,2mg, 0,11mmol) trong CH_2Cl_2 khan (0,2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó được cô. Phân cận được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất theo ví dụ 10 (19mg, 58%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3$: 593,44, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 594,2. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 1,97-2,11 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,64-3,88 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,98 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,03 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,16 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,57 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 11. 6-metyl-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-*N*-(4-(triflorometoxy)-phenyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-carboxamit

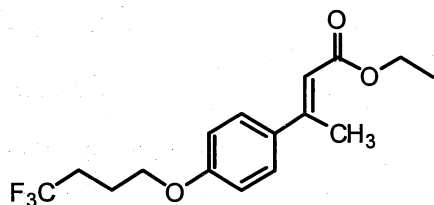


Hợp chất trung gian 11A. 1-bromo-4-(4,4,4-triflorobutoxy)benzen



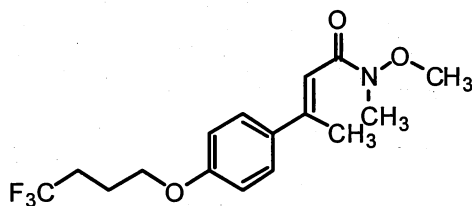
Dung dịch gồm 4-bromphenol (2,2g, 12,7mmol) và 4-bromo-1,1,1-triflorobutan (2,4g, 12,7mmol) trong DMF khan (15mL) được bổ sung K_2CO_3 (3,5g, 25,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (120mL) và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 11A (3,05g, 85%) ở dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 11B. (E)-Etyl 3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)but-2-enoat



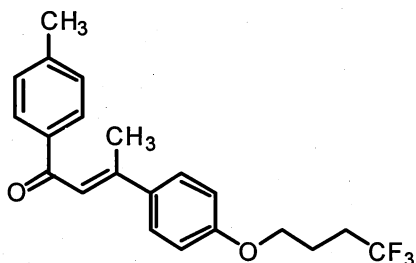
Hợp chất trung gian 11A (2,81g, 9,93mmol), (E)-etyl but-2-enoat (1,25g, 10,9mmol), paladi(II) axetat (0,11g, 0,5mmol), tetraetylamoni clorua (1,65g, 9,9mmol), *N*-xyclohexyl-*N*-metylxclohexanamin (2,91g, 14,9mmol) và dimetylxetamit (30mL) được để trong lọ nhỏ đã sấy khô trong lò và đã sục agon trong 5 phút. Lọ được đóng kín và phản ứng được đun nóng lên $110^\circ C$ trong 6 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (75mL), được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra Hợp chất trung gian 11B (1,81g, 49%) ở dạng dầu không màu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{16}H_{19}F_3O_3$ 316,32, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 317,2.

Hợp chất trung gian 11C. (*E*)-*N*-metoxy-*N*-metyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)but-2-enamit



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 11B (2,67g, 8,44mmol) và *N,O*-đimetylhydroxylamin hydroclorua (1,65g, 16,9mmol) trong THF khan (35mL) được làm lạnh xuống -61°C (CHCl_3 /băng khô) dưới môi trường Ar. Dung dịch này được bổ sung chậm dung dịch isopropylmagie clorua 0,5M (16,9mL, 33,8mmol) trong THF qua bơm tiêm. Phản ứng này được khuấy ở -61°C trong 1,5 giờ, được làm ấm đến -20°C (dung dịch nước NaCl bão hòa/đá) và được khuấy trong 40 phút, tiếp đó được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 10mL dung dịch NH_4Cl bão hòa và 12mL nước, và sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra Hợp chất trung gian 11C (1,62g, 58%) dưới dạng dầu màu nâu sáng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$: 331,33, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 332,2.

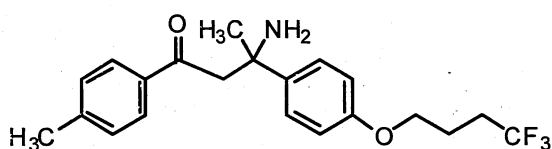
Hợp chất trung gian 11D. (*E*)-1-*p*-Tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)but-2-en-1-on



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 11C (1,62g, 4,89mmol) trong THF khan (25mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt dung dịch *p*-tolylmagie bromua 0,5M trong ete (25mL, 12,5mmol). Phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 40 phút, tiếp đó làm ấm từ từ lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp 1:1 của dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và nước (60mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp

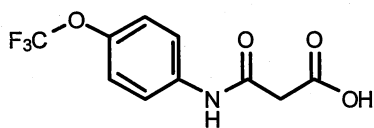
hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 11D (1,34g, 76%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2$: 362,39, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 363,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2,01-2,11 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,07 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,55 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,90 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H).

Hợp chất trung gian 11E. 3-amino-1-*p*-tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-1-on



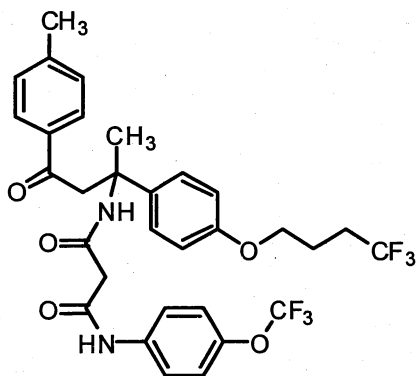
Amoniac được sục vào dung dịch của hợp chất trung gian 11D (1,34mg, 0,64mmol) trong EtOH (20mL) và DMSO (12mL) trong 10 phút ở 0°C . Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong bình áp lực kín. HPLC phân tích cho thấy phản ứng mới chỉ tiến triển khoảng 10%. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -15°C , tiếp đó amoniac được sục qua trong 7 phút. Bình này được đóng kín và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. HPLC phân tích cho thấy phản ứng hoàn tất khoảng 25-30%. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (75mL), được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra Hợp chất trung gian 11E (281mg, 20%) dưới dạng dầu màu nâu sáng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: 379,42, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 380,3.

Hợp chất trung gian 11F. Axit 3-oxo-3-(4-(triflorometoxy)phenylamino)propanoic



Bằng cách áp dụng lần lượt các phương pháp cho các hợp chất trung gian 6A và 6B, 4-triflorometoxyanilin (2,3g, 13mmol) được chuyển hóa thành Hợp chất trung gian 11F (2,8g, 11mmol), nó được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4$: 263,17, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 264,1.

Hợp chất trung gian 11G. *N*¹-(4-Oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)-*N*³-(4-(triflorometoxy)-phenyl)malonamit

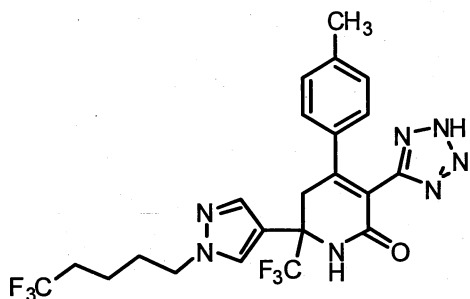


Dung dịch gồm hợp chất trung gian 11F (41,6mg, 0,158mmol) trong CH₂Cl₂ khan (0,6mL) được bổ sung PPh₃ (124mg, 0,474mmol), tiếp đó bổ sung từng giọt trichloroaxetonitril (27,4mg, 0,19mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Axit clorua đã được điều chế mới này được bổ sung dung dịch của hợp chất trung gian 11E (20mg, 0,053mmol) trong CH₂Cl₂ khan (0,3mL) tiếp đó là pyridin (19μL, 0,237mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA) để tạo ra Hợp chất trung gian 11G (11mg, 33%) là chất rắn màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₃₁H₃₀F₆N₂O₅: 624,57, theo thử nghiệm: [M+H] 625,4.

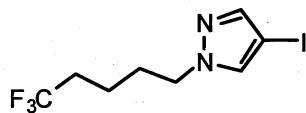
Ví dụ 11

Dung dịch của hợp chất trung gian 11G (11mg, 0,018mmol) trong MeOH (0,8mL) được bổ sung piperidin (15μL). Phản ứng này được khuấy ở 75°C trong 1,5 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng HPLC điều chế (CH₃CN/H₂O/TFA) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 11 (5,2mg, 44%) là chất rắn màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₃₁H₂₈F₆N₂O₄: 606,56, theo thử nghiệm: [M+H] 607,4. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1,68 (s, 3H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,30-2,41 (m, 2H), 3,11-3,26 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,05Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,80Hz, 2H).

Ví dụ 12. 3-(2*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-6-(1-(5,5,5-trifloropentyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on

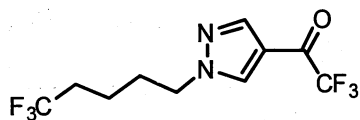


Hợp chất trung gian 12A. 4-iodo-1-(5,5,5-trifloropentyl)-1H-pyrazol



Dung dịch có khuấy của 4-iodo-1H-pyrazol (337mg, 1,737mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung natri hydrua (104mg, 2,61mmol). Sau 30 phút, 5-bromo-1,1,1-triflopentan (427mg, 2,085mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp 3:1 của hexan:ete và nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24 g silicagel, được rửa giải bằng 0-60% EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (460mg, 83%) là dầu trong. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₈H₁₀F₃IN₂: 318,0, theo thử nghiệm: [M+H] 319,0. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,9Hz, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 12B. 2,2,2-trifloro-1-(1-(5,5,5-trifloropentyl)-1H-pyrazol-4-yl)etanon



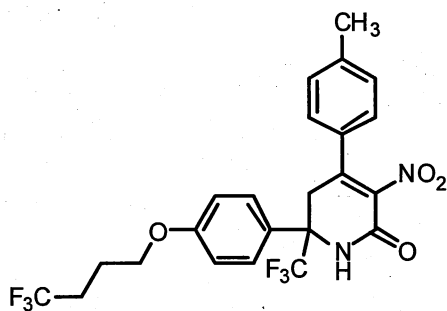
Dung dịch có khuấy của hợp chất trung gian 12A (460mg, 1,446mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở 0°C được bổ sung nhanh isopropylmagie clorua (0,795mL, 1,591mmol). Sau 30 phút, 0,25 đương lượng bổ sung của *i*PrMgCl được bổ sung và sau đó 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C. 2,2,2-trifloro-1-(piperidin-1-yl)etanon (288mg, 1,591mmol) được bổ sung nhanh vào và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân

không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (265mg, 64%) là dầu trong. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H).

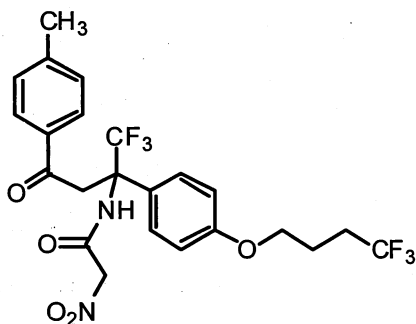
Ví dụ 12

Ví dụ 12 được điều chế nhờ sử dụng phương pháp tương tự như ở Ví dụ 2 bằng cách thay thế hợp chất trung gian 2C bằng hợp chất trung gian 12B. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}$: 513,2, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 514,3. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,16 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,58 (d, $J = 18,2\text{Hz}$, 1H), 3,39 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02-2,17 (m, 2H), 1,93 (quin, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H).

Ví dụ 13. 3-nitro-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-on



Hợp chất trung gian 13A. 2-nitro-*N*-(1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)-axetamit



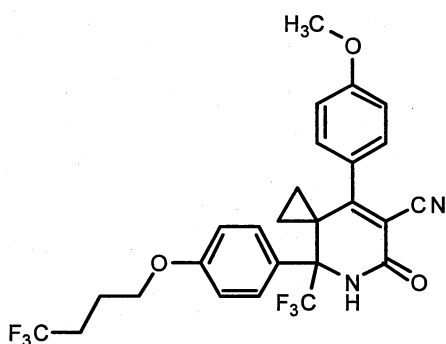
Dung dịch của hợp chất trung gian 2F (130mg, 0,3mmol) trong THF khan (1mL) ở 0°C được bổ sung từng giọt DCC (204mg, 0,99mmol), tiếp đó là dung dịch của axit 2-nitroaxetic (104mg, 0,99mmol) trong THF khan (0,5mL). Phản ứng này được khuấy ở

0°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (3mL). Các chất rắn được lọc ra và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 13A (129mg, 83%) là dầu màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{22}F_6N_2O_5$ 520,42, theo thử nghiệm: [M+H] 521,1.

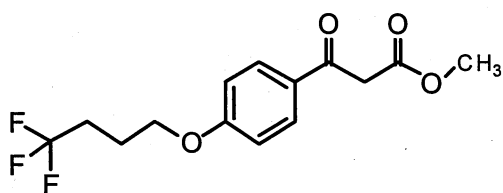
Ví dụ 13

Dung dịch gồm hợp chất trung gian 13A (126mg, 0,24mmol) trong MeOH (2mL) được bổ sung piperidin (35μL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 75°C trong 1,5 giờ. Sản phẩm được tách bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA) để tạo ra hợp chất theo ví dụ 13 (21mg, 17%) là chất rắn màu trắng nhò. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{20}F_3N_2O_4$: 502,41, theo thử nghiệm: [M+H] 503,1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1,98-2,08 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 5H), 3,58 (d, *J* = 17,60Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 17,60Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,05Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,80Hz, 2H).

Ví dụ 14. 8-(4-metoxyphenyl)-6-oxo-4-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-4-(triflorometyl)-5-azaspiro[2.5]thái 10-7-en-7-cacbonitril



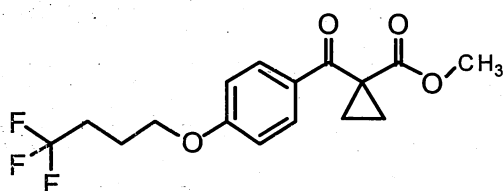
Hợp chất trung gian 14A. Metyl 3-oxo-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)propanoat



Dung dịch gồm metyl 3-(4-hydroxyphenyl)-3-oxopropanoat (7,8g, 40,2mmol) và 4,4,4-triflorobutan-1-ol (5,15g, 40,2mmol) trong CH₂Cl₂ (201mL) ở 0°C được bổ sung

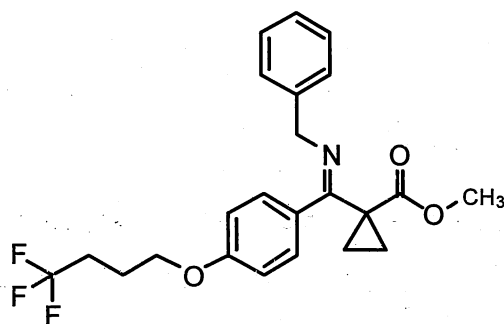
triphenylphosphin (12,6g, 48,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong vài phút, và sau đó DIAD (9,37mL, 48,2mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được nạp trực tiếp vào cột 300g silicagel và được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 14A (9,9g, 80%) ở dạng chất rắn không màu. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2,03-2,13 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,86-7,97 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 14B. Metyl 1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)benzoyl)xyclopropanecarboxylat



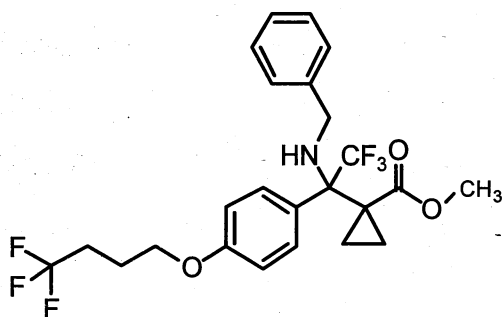
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14A (6,0g, 19,7mmol) trong DMF (197mL) được bổ sung K_2CO_3 (8,18g, 59,2mmol), tiếp đó là 1,2-đibromoetan (2,6mL, 30mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng được khử về thể tích trong chân không, tiếp đó được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch 1:1 của dung dịch nước NaCl bão hòa và nước, được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký silicagel (220g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 14B (4,2g, 61%) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,49 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,09 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 14C. Metyl 1-((benzylimino)(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)methyl)xyclopropanecarboxylat



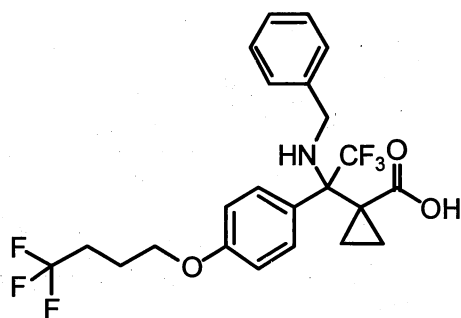
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14B (4,2g, 13mmol) và benzylamin (5,5mL, 50mmol) trong diethyl ete (63mL) ở 0°C được bổ sung dung dịch TiCl_4 1,0M trong CH_2Cl_2 (7,6mL, 7,5mmol). Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong vài phút, tiếp đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Xelit[®] được bổ sung vào phản ứng và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm Xelit[®]. Phần dịch lọc được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (120g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 14C (4,6g, 83%) ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 2H).

Hợp chất trung gian 14D. Metyl 1-(1-(benzylamino)-2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)ethyl)-xyclopropan carboxylat



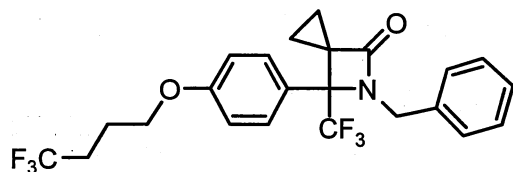
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14C (4,6g, 11mmol) trong axetonitril (22mL) và DMF (2,6mL, 33mmol) ở 0°C được bổ sung neat TFA (1,1mL, 13,7mmol) tiếp đó là kali hydro florua (0,64g, 8,2mmol). Phản ứng này được khuấy trong khoảng 5 phút, tiếp đó trimetyl(triflorometyl)silan (2,4mL, 16,4mmol) được bổ sung và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (220g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 14D (1,8g, 31%) dưới dạng dầu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{NO}_3$ 489,45, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 490,1.

Hợp chất trung gian 14E. Axit 1-(1-(benzylamino)-2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)ethyl)-xyclopropan carboxylic



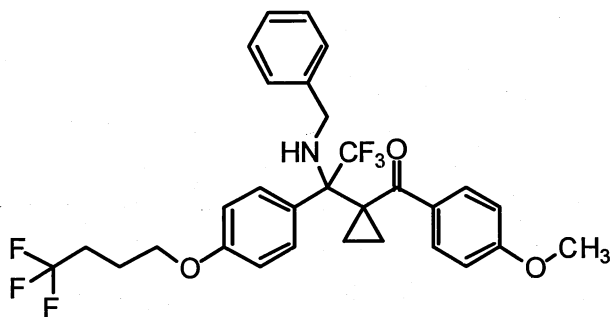
Dung dịch của hợp chất trung gian 14D (558mg, 1,140mmol) trong pyridin (5,7mL) được bổ sung lithi ioda (1,53g, 11,4mmol). Phản ứng được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 14E (506mg, 84%), nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3$: 475,42, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 476,2.

Hợp chất trung gian 14F. 5-Benzyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5-azaspiro[2.3]-hexan-4-on



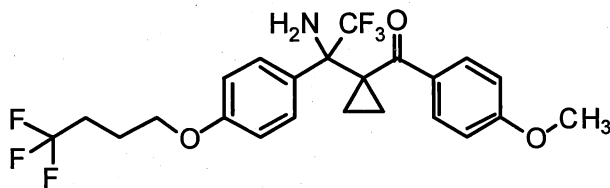
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14E (506mg, 1,1mmol) trong CH_2Cl_2 (11mL) được bổ sung oxalyl clorua (0,12mL, 2,2mmol) tiếp đó là vài giọt DMF. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra Hợp chất trung gian 14F (389mg, 72%) là dầu màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$ 457,41, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 458,2.

Hợp chất trung gian 14G. (1-(1-(benzylamino)-2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)ethyl)-xyclopropyl)-(4-metoxypheyl)metanon



Phoi magie (130mg, 5,4mmol) được tạo huyền phù trong THF khan (13mL). 4-bromanisol (1g, 670μL, 5,4mmol) được bổ sung, tiếp đó là vài giọt 1,2-đibromoetan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó phần lớn magie đã được hòa tan. Phản ứng được làm ấm đến 50°C trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nồng độ cuối của chất phản ứng Grignard là 0,4M cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung dịch lạnh (-40°C) của hợp chất trung gian 14F (200mg, 0,44mmol) trong THF (4,4mL) được bổ sung chất phản ứng Grignard đã điều chế mới. Phản ứng được làm ấm từ -40°C đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó được đun nóng để hồi lưu qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Sản phẩm được tách bằng cách sử dụng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được khử về thể tích trong chân không. Dung dịch nước thu được được kiểm hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 14G (6,1mg, 2,5%). Phân tích LCMS theo tính toán cho C₃₀H₂₉F₆NO₃: 565,55, theo thử nghiệm: [M+H] 566,3.

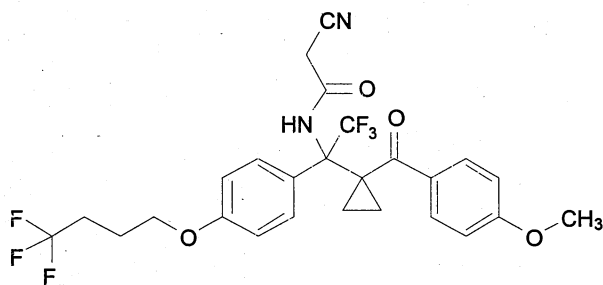
Hợp chất trung gian 14H. (1-(1-amino-2,2,2-trifloro-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)ethyl)cyclopropyl)(4-metoxi-phenyl)metanon



Dung dịch của hợp chất trung gian 14G (6mg, 10,6μmol) trong MeOH (1mL) chứa 4,4% axit formic được bổ sung 10% paladi trên cacbon (2mg, 2μmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được lọc qua Xelit®. Phân

dịch lọc được kiểm hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và sau đó được bốc hơi để loại bỏ MeOH. Phần cặn trong nước được pha loãng bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các phân chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 14H (4mg, 71%) ở dạng tinh thể màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3$: 475,42, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 476,2.

Hợp chất trung gian 14I. 2-xyano-*N*-(2,2,2-trifloro-1-(1-(4-metoxycarbonyl)xylopropyl)-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)-phenyl)etyl)axetamit



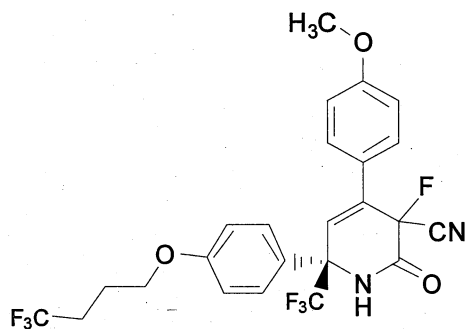
Dung dịch của axit 2-xyanoaxetic (320mg, 3,8mmol) trong CH_2Cl_2 (9,1mL) được bổ sung oxalyl clorua (523mg, 360 μL , 4,1mmol) tiếp đó là vài giọt DMF. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nồng độ cuối của 2-xyanoaxetyl clorua là 0,4M cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14H (4mg, 8,4 μmol) và pyridin (2,0 μL , 0,025mmol) trong CH_2Cl_2 (100 μL) ở 0°C được bổ sung dung dịch 2-xyanoaxetyl clorua 0,4M đã điều chế mới trong CH_2Cl_2 (0,032mL, 0,013mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng một giọt MeOH, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng 1:1 dung dịch nước NaCl bão hòa và nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra Hợp chất trung gian 14I (7mg, 153%), nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 542,47, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 543,3.

Ví dụ 14

Dung dịch của hợp chất trung gian 14I (7mg, 0,013mmol) trong EtOH (2mL) được bổ sung 25% khối lượng natri metoxit (0,015mL, 0,065mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được axit hóa bằng vài giọt dung dịch nước HCl 1N và sau đó được cô. Sản phẩm được tách bằng HPLC điều chế (MeOH/ H_2O TFA). Phân đoạn chứa sản phẩm được khử về thể tích trong chân không, được kiểm hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các

phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra hợp chất theo ví dụ 14 (2,9mg, 42%). Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 524,46, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 525,2. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 0,65 (t, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,09 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 7,03 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,06 (br. s., 2H), 7,23 (br. s., 2H), 7,58 (d, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H).

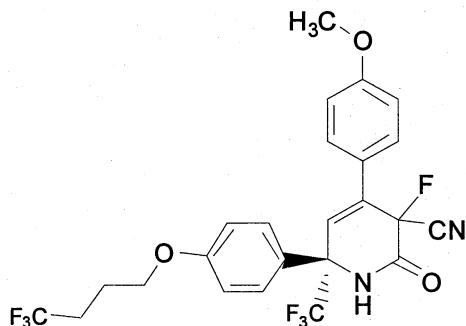
Các ví dụ 15-1 và ví dụ 15-2. 3-floro-4-(4-metoxypheyl)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



Dung dịch của hợp chất theo ví dụ 77 (70mg, 0,140mmol) trong DMF (1,4mL) được bổ sung Na_2CO_3 (30mg, 0,28mmol) tiếp đó là 1-floro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis-(tetrafloroborat) (196mg, 0,28mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/ H_2OTFA) để tạo ra sản phẩm (44mg, 61%) là hỗn hợp của hai đồng phân không đối quang. Hai đồng phân không đối quang được phân tách bằng phương pháp SFC bất đối xứng điều chế B để tạo ra hợp chất theo ví dụ 15-1 (14,6mg, 20%) và hợp chất theo ví dụ 15-2 (17,2mg, 23%). Dữ liệu ví dụ 15-1: Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 516,41, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 517,2. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 2,00-2,08 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 1,10\text{Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,57 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H). Phương pháp HPLC bất đối xứng phân tích B: RT = 3,23 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%. Dữ liệu ví dụ 15-2: Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 516,41, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 517,2. ^1H

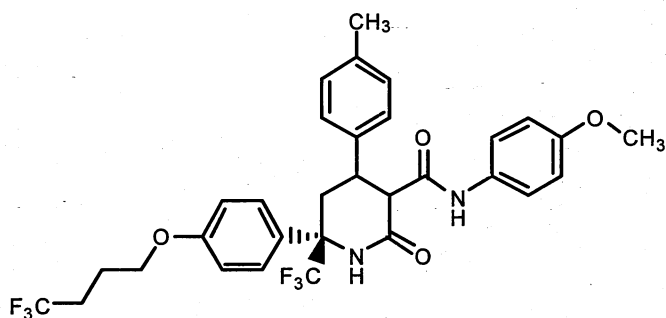
NMR (500MHz, CD₃OD) δ 2,00-2,08 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 1,10\text{Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,57 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H). Phương pháp HPLC bất đối xứng phân tích B: RT = 4,84 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%.

Các ví dụ 15-3 và ví dụ 15-4. 3-floro-4-(4-metoxypheyl)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



Áp dụng phương pháp được mô tả cho các ví dụ 15-1 và ví dụ 15-2 để tạo ra hợp chất theo ví dụ 15-3 (4,6mg, 43%) và hợp chất theo ví dụ 15-4 (4,6mg, 43%) từ chất đồng phân R của Ví dụ 65 (10mg, 0,02mmol). Dữ liệu ví dụ 15-3: Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₁₉F₇N₂O₃: 516,41, theo thử nghiệm: [M+H] 517,1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 2,00-2,08 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 3,85 (s, 3 H) 4,10 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,92 (d, $J = 1,65\text{Hz}$, 1H), 7,02 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,57 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H). Phương pháp HPLC bất đối xứng phân tích B: RT = 5,13 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%. Dữ liệu ví dụ 15-4: Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₁₉F₇N₂O₃: 516,41, theo thử nghiệm: [M+H] 517,1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1,99-2,07 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 2H), 3,84 (s, 3 H) 4,09 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,05 (d, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,25, 4,95\text{Hz}$, 4 H). Phương pháp HPLC bất đối xứng phân tích B: RT = 5,13 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%.

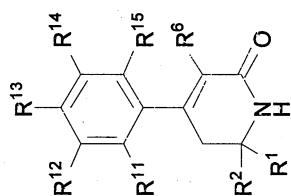
Ví dụ 16-1 và ví dụ 16-2. N-(4-metoxypheyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)piperidin-3-carboxamit



Dung dịch của Ví dụ 6-2 (90mg, 0,15mol) trong MeOH (2mL) được bổ sung 10% paladi trên cacbon (5mg). Hỗn hợp này được khuấy dưới hydro (50psi) qua đêm. Paladi trên cacbon bổ sung (5mg) được bổ sung và phản ứng được khuấy dưới hydro (50psi) trong 1 giờ nữa. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm Xelit® và dung dịch này được cô trong chân không. Các sản phẩm được tách một phần bằng HPLC điều chế ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$). Các phân đoạn chứa hai sản phẩm được kết hợp và được tách bằng phương pháp HPLC bất đối xứng D để tạo ra hợp chất theo ví dụ 16-1 và hợp chất theo ví dụ 16-2. Dữ liệu Ví dụ 16-1: Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 608,57, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 609,2. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,97-2,14 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,54-2,69 (m, 2H), 3,17 (td, $J = 11,82, 3,85\text{Hz}$, 1H), 3,60 (d, $J = 11,54\text{Hz}$, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,10 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 6,76 (d, $J = 8,79\text{Hz}$, 2H), 6,99-7,12 (m, 6 H), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,79\text{Hz}$, 2H). Phương pháp HPLC bất đối xứng phân tích D RT = 6,75 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%. Dữ liệu ví dụ 16-2: Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 608,57, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 609,2. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 2H), 4,07 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (d, $J = 12,1\text{Hz}$, 1H), 2,90 (dd, $J = 14,8, 3,3\text{Hz}$, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H, chồng lấp với pic ở δ 2,27), 2,27 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H). Phương pháp HPLC bất đối xứng điều chế D: RT = 10,9 phút, độ tinh khiết quang học đối quang: 99%.

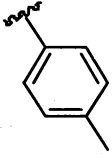
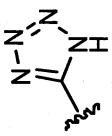
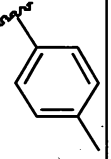
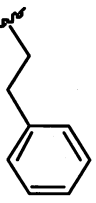
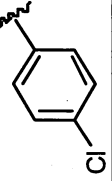
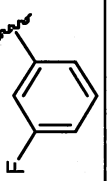
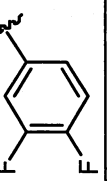
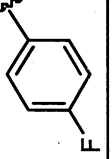
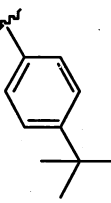
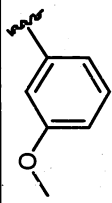
Các hợp chất theo các ví dụ 17-101 được biểu hiện bằng Công thức (IIa), trừ khi được lưu ý cụ thể trong bảng này, có thể được tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách áp dụng thích hợp các phương pháp được mô tả cho các ví dụ 1-16. R^{11} đến R^{15} là hydro, trừ khi được lưu ý cụ thể trong bảng này.

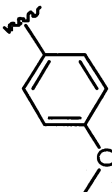
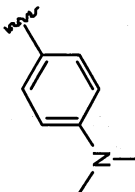
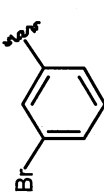
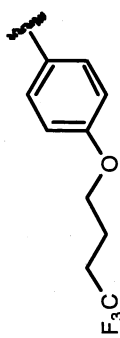
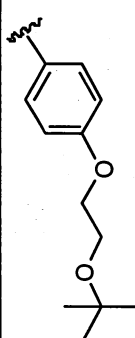
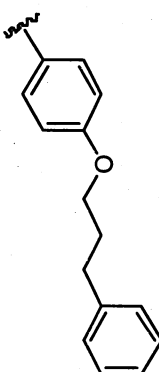
Bảng 2

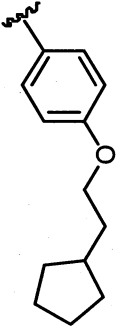
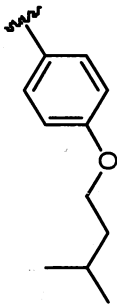
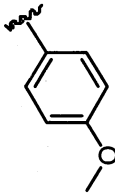
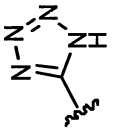
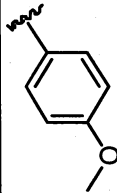


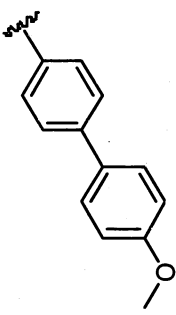
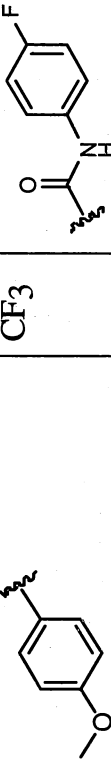
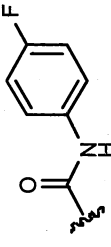
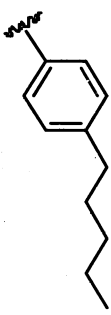
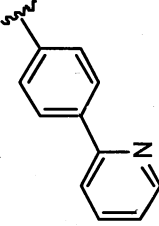
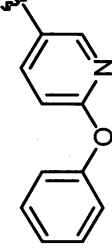
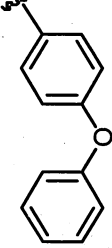
(IIa)

Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
17 Rac		CH3	CN	R13 = morpholin	459,2*	
18 Rac		CH3	CN	R12 = CH3 R13 = CH3	345,1*	
19 Rac		CH3	CN	R13 = OCH2CH3	377,2*	
20 Rac		CH3	CN	R13 = t-Bu	401,2*	

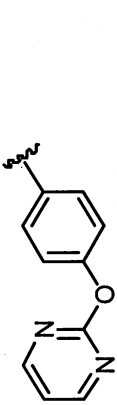
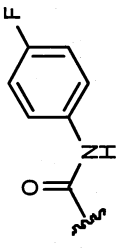
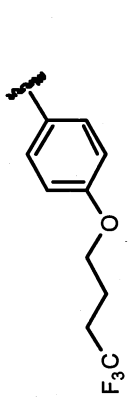
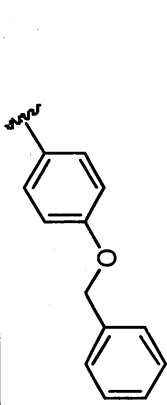
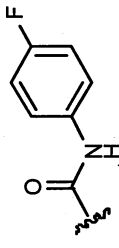
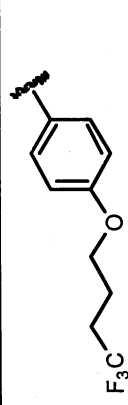
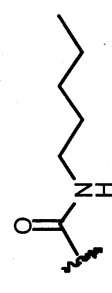
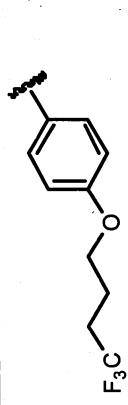
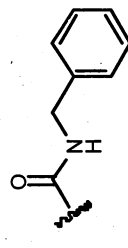
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
21 Rac		CH3		R13 = CH3	360,2	
22 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	371,2	
23 Rac		CH3	CN	R13 = CH3	331,3	
24 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	391,1	
25 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	375,2	
26 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	393,2	
27 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	375,2	
28 Rac		CF3	CN	R13 = CH3	413,3	
29 Rac		CF3	CN	R12 = CH3	387,2	

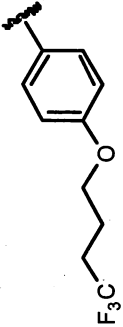
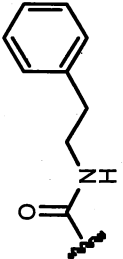
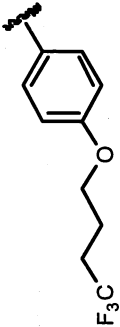
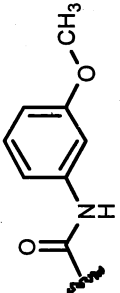
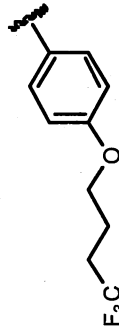
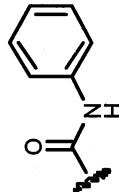
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
30 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	387,2	
31 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	400,2	
32 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	435,2	
33 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	483,3	2,03-2,12 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,51-3,68 (m, 2H), 4,04 (t, J = 5,50Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,70Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,70Hz, 2H), 7,64 (br. s., 1H).
34 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	471,4 [M-H]-	
35 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	491,3	2,06-2,18 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,70Hz, 2H), 3,45-3,68 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,32Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,21 (d, J =

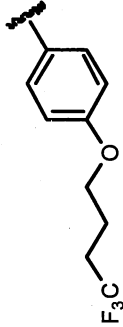
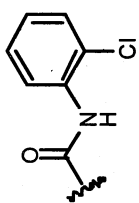
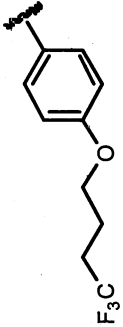
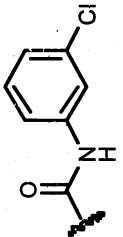
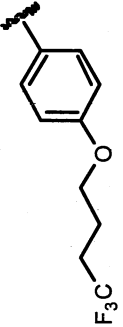
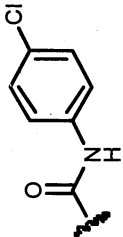
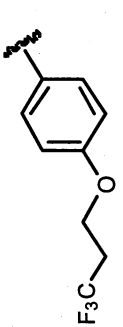
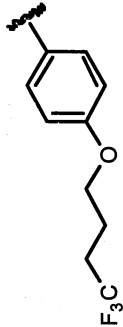
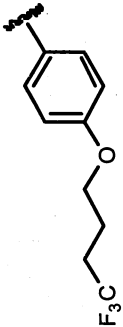
Ví dụ	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						7,15Hz, 3H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H).
36 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	469,3	1,16 (dd, <i>J</i> = 12,10, 8,25Hz, 2H), 1,54 (dd, <i>J</i> = 7,42, 4,67Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,81 (q, <i>J</i> = 6,60Hz, 4H), 1,96 (m, <i>J</i> = 7,70Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,45-3,64 (m, 2H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6,60Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,35Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H).
37 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	443,3	
38 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	430,1	
39 Chất đồng phân S		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	387,2	

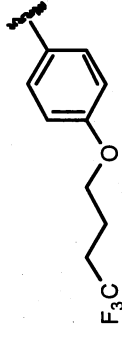
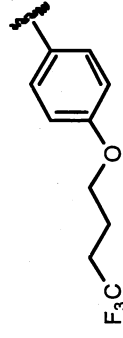
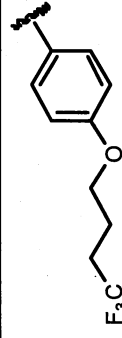
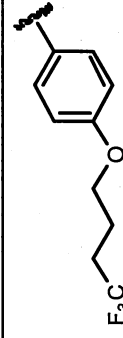
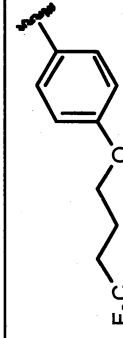
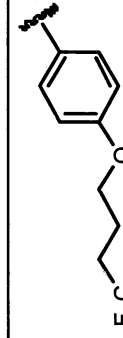
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
40 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	463,2	
41 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	499,2	
42 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	427,4	0,85-0,96 (m, 3H), 1,33 (d, <i>J</i> = 2,75Hz, 4H), 1,47-1,69 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 2H), 3,45-3,66 (m, 2H), 6,46 (br. s., 1H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,15Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 6,60Hz, 2H).
43 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	434,3	
44 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	450,3	
45 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	449,3	

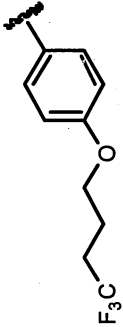
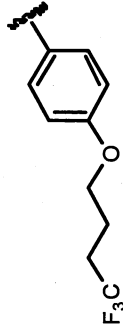
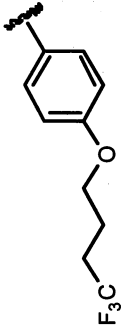
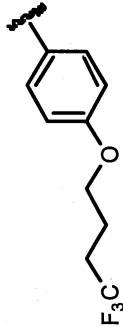
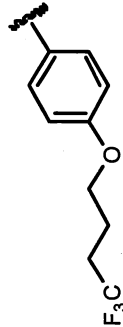
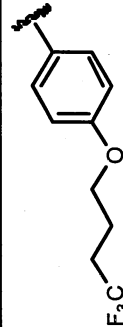
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
46 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	451,3	
47 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	463,3	
48 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	561,4	2,36 (s, 3H), 3,40-3,59 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,93 (t, J = 8,79Hz, 2H), 7,01-7,13 (m, 5H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,79Hz, 2H), 9,86 (s, 1H).
49 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	547,4	2,30 (s, 3H), 3,57-3,81 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,79Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,70Hz, 2H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,83 (m, 4H), 9,11 (s, 2H), 9,16 (s, 1H).
50 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	547,4	
51 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	539,5	0,90 (t, J = 6,87Hz, 3H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,58-1,71 (m, 2H), 2,35 (s, 3H),

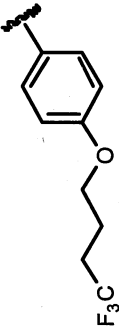
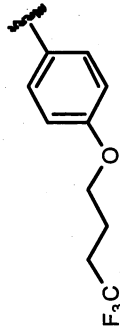
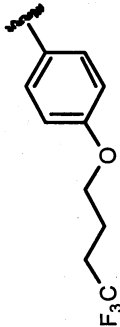
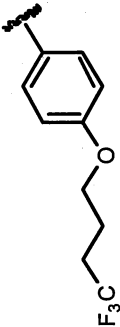
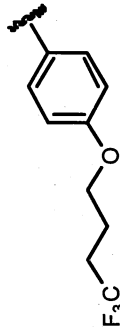
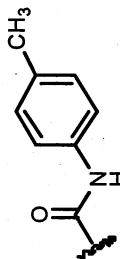
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						2,55-2,71 (m, 2H), 3,30-3,60 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8,52Hz, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 4H), 9,94 (s, 1H).
52 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	563,4	
53 Chất đồng phân S		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	483,2	1,93-2,09 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,05Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,70Hz, 2H), 7,44-7,58 (m, 4H).
54 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	575,3	
55 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	571,4	
56 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	591,3	

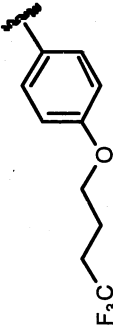
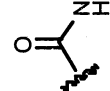
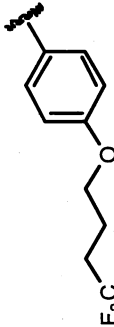
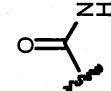
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
57 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	605,4	2,02 (dd, <i>J</i> = 9,90, 6,05Hz, 2H), 2,28-2,40 (m, 5H), 2,45-2,58 (m, 2H), 3,12-3,35 (m, 2H), 3,37-3,60 (m, 2H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,05Hz, 2H), 6,91-7,01 (m, 4H), 7,09-7,20 (m, 5H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H).
58 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	607,3	1,96-2,07 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 3H), 2,32-2,42 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,05Hz, 2H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 8,25, 2,20Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,25Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H).
59 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	577,3	1,95-2,08 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 2H), 3,42-3,70 (m, 2H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,05Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,25Hz, 2H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,97Hz, 2H), 7,30 (dd, <i>J</i> =

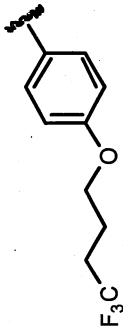
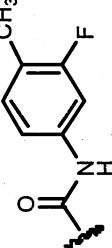
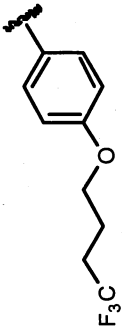
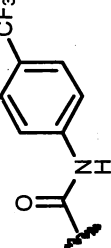
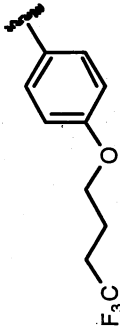
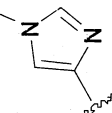
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
60 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	611,3	16,77, 7,97Hz, 4H), 7,52 (d, J = 8,80Hz, 2H).
61 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	611,3	
62 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	611,3	
63 Rac		CF ₃	CN	R13 = CH ₃	469,1	2,40 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 2H), 3,65-3,77 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,05Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,35Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,70Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,80Hz, 2H).
64 Rac		CF ₃	CN	R12 = OCH ₃	499,2	
65 Rac		CF ₃	CN	R13 = OCH ₃	499,2	1,95-2,07 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (d, J = 16,51Hz, 1 H) 4,06 (t, J = 6,05Hz, 2H), 4,55 (d, J = 16,23Hz, 1H),

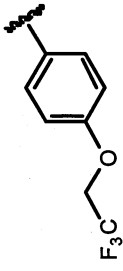
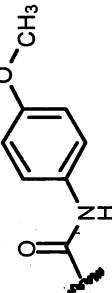
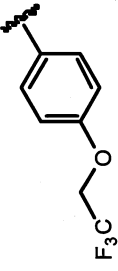
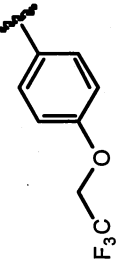
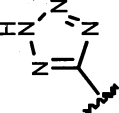
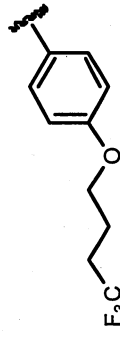
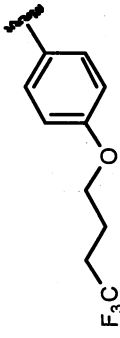
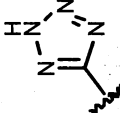
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						6,96 (d, <i>J</i> = 9,08Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,08Hz, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 9,08Hz, 2H)
66 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CN	494,2	
67 Rac		CF ₃	CN	R ¹¹ = F	487,2	
68 Rac		CF ₃	CN	R ¹² = Cl	503,2	
69 Rac		CF ₃	CN	R ¹² = CN	494,2	
70 Rac		CF ₃	H	R ¹³ = CH ₃	458,2	
71 Rac		CF ₃	CN	all H	469,2	

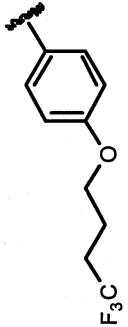
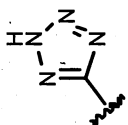
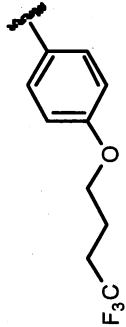
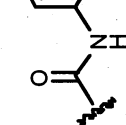
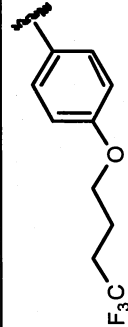
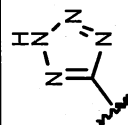
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
72 Rac		CF ₃	CN	R13 = Cl	503,1	
73 Rac		CF ₃	CN	R12 và R13 	519,2	8,15 (d, <i>J</i> = 1,7Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 5H), 7,05-7,00 (m, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,85 (ABq, <i>J</i> = 18,1Hz, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H)
74 Rac		CF ₃	CN	R13 = F	487,2	
75 Rac		CF ₃	CN	R13 = CF ₃	537,2	
76 Rac		CF ₃	CN	R12 = CH ₃	483,2	
77 Chất đồng phân S		CF ₃	CN	R13 = OCH ₃	499,2	1,97-2,06 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 2H), 3,66 (d, <i>J</i> = 17,90Hz, 1 H) 3,75 (d, <i>J</i> = 17,90Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,06 (t, <i>J</i> = 6,05Hz, 2H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,03-

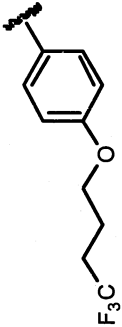
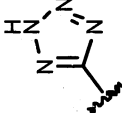
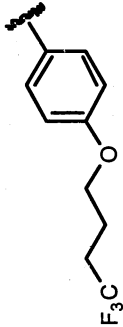
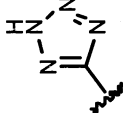
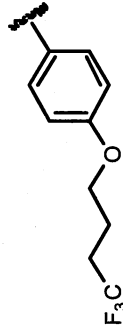
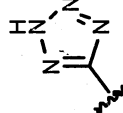
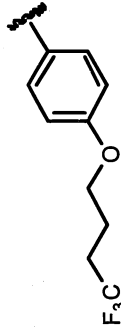
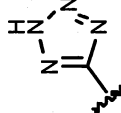
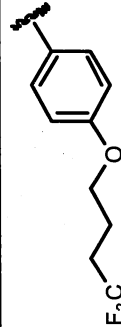
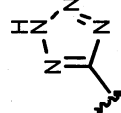
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						7,08 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H)
78 Rac		CF ₃	CN	R13 = OCHF ₂	535,1	7,69-7,63 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,96 (t, <i>J</i> = 73,5Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H)
79 Rac		CF ₃	CN	R13 = OCF ₃	553,1	
80 Rac		CF ₃	CN	R13 = OCH ₂ CH ₃	513,2	
81 Rac		CF ₃	CN	R11 = F R13 = OCH ₃	517,2	7,51 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,8Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H)
82 Rac		CF ₃		R13 = CH ₃	591,2	7,52 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,2Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H),

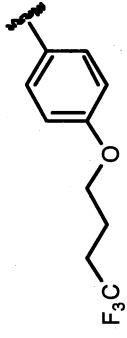
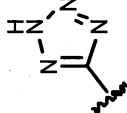
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						7,02 (d, <i>J</i> = 8,2Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,0Hz, 2H), 3,64 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H).
83 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	661,2	7,53 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, <i>J</i> = 8,2Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,0Hz, 2H), 3,65 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 3,50 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H).
84 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	625,2	7,52 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 7,01-6,90 (m, 4H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,0Hz, 2H), 3,82-3,77 (s, 3H), 3,64 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 3,49 (d, <i>J</i> = 17,0Hz, 1H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H).

Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
85 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	609,2	7,56-7,50 (ab là vạch bốn, $J = 9,3\text{Hz}$, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,05 (t, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,01-6,95 (m, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,2$, 1,6Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,64 (d, $J = 17,6\text{Hz}$, 1H), 3,49 (d, $J = 17,0\text{Hz}$, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H).
86 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	645,2	7,58-7,48 (m, 6H), 7,27 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H), 3,65 (d, $J = 17,6\text{Hz}$, 1H), 3,50 (d, $J = 17,0\text{Hz}$, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H).
87 Rac Chất đồng phân S		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	538,2	

Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
88 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	579,2	2,31 (s, 3H), 3,45-3,69 (m, 2H), 3,70-3,76 (s, 3 H) 4,56 (q, J = 8,25Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,35Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,35Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,29 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,80Hz, 2H).
89 Rac		CF ₃	CN	R ¹³ = CH ₃	455,1	
90 Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃	498,1	2,28 (s, 3H), 3,63-3,82 (m, 2H), 4,58 (q, J = 8,61Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 12,65, 8,80Hz, 4H), 7,65 (d, J = 8,80Hz, 2H).
91 Chất đồng phân S		CF ₃	CN	R ¹¹ = F R ¹³ = OCH ₃	517,2	7,51 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,8Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,46-2,28 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H)
92 Rac		CF ₃		R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	556,3	1,34 (t, J = 6,87Hz, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H), 2,26-2,43 (m, 2H), 3,70 (s, 2H),

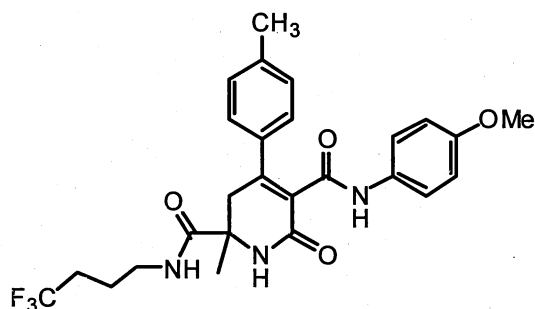
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						3,98 (q, J = 6,78Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,05Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,80Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,80Hz, 2H).
93 Rac		CF ₃		R13 = OCHF ₂	578,3	1,96-2,12 (m, 2H), 2,28- 2,45 (m, 2H), 3,63-3,85 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,05Hz, 2H), 6,95-7,08 (m, 7 H) 7,59 (d, J = 8,80Hz, 2H).
94 Chất đồng phân S		CF ₃		R13 = CH ₃	661,3	1,97-2,08 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 3,50 (d, J = 17,05Hz, 1 H) 3,65 (d, J = 17,60Hz, 1 H) 4,06 (t, J = 6,05Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 16,77, 8,52Hz, 4H), 7,28 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,43 (d, J = 9,35Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,80Hz, 2H).
95 Chất đồng phân S		CF ₃		R11 = F R13 = OCH ₃	560,3	1,95-2,08 (m, 2H), 2,28- 2,42 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,76 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 6,05Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 12,92, 2,47Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,80,

Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
						2,75Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,80Hz, 2H).
96 Rac		CF ₃		R ¹² = CH ₃	526,3	
97 Rac		CF ₃		All H	512,2	
98 Rac		CF ₃		R ¹³ = CF ₃	580,3	7,60 (t, J = 8,2Hz, 4H), 7,18 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,80 (d, J = 18,1Hz, 1H), 3,69 (d, J = 18,1Hz, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H).
99 Rac		CF ₃		R ¹² = Cl	546,2	
100 Rac		CF ₃		R ¹² = OCH ₃	542,3	

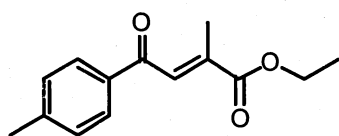
Ví dụ	R1	R2	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, MeOD)
101 Rac		CF ₃		R ¹³ = Cl	546,2	

*Dữ liệu được đưa ra theo trọng lượng phân tử của hợp chất trên cơ sở các kết quả quang phổ khối phân điện

Ví dụ 102. *N*⁵-(4-metoxyphenyl)-2-metyl-6-oxo-4-*p*-tolyl-*N*²-(4,4,4-triflobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2,5-đicarboxamit

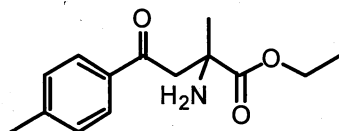


Hợp chất trung gian 102A. (*E*)-Etyl 2-metyl-4-oxo-4-*p*-tolylbut-2-enoat



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 2D (3,02g, 7,65mmol) và etyl 2-oxopropanoat (0,74g, 6,37mmol) trong THF (12mL) trong lọ chiếu vi sóng 5mL được lắp cùng với máy khuấy từ được gia nhiệt ở 150°C dưới các điều kiện vi sóng trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (1,067g, 72%) là dầu màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₁₄H₁₆O₃: 232,11, theo thử nghiệm: [M+H] 233,1. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,69 (q, *J* = 1,56Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,98Hz, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,15Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 1,38Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,02Hz, 3H).

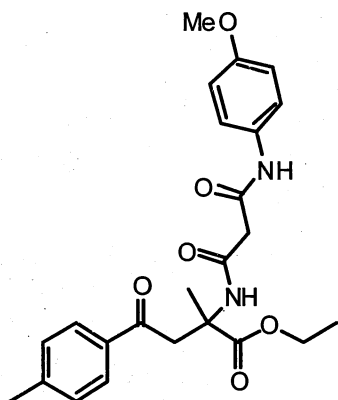
Hợp chất trung gian 102B. Etyl 2-amino-2-metyl-4-oxo-4-*p*-tolylbutanoat



Dung dịch của hợp chất trung gian 102A (1,067g, 4,59mmol) trong DMSO (20mL) trong môi trường agon được bổ sung NH₄OH (18,04mL, 271mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (75mL) và rửa lần lượt bằng nước (40mL) và

nước muối (20mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (120g silicagel) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,632g, 55%) là dầu trong. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 249,14, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 250,1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,24 (d, $J = 7,98\text{Hz}$, 2H), 4,14 (dd, $J = 7,15, 2,75\text{Hz}$, 2H), 3,65 (d, $J = 17,61\text{Hz}$, 1H), 3,20 (d, $J = 17,61\text{Hz}$, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,01\text{Hz}$, 3H).

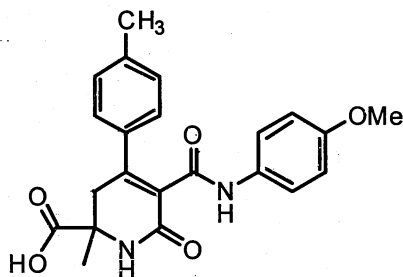
Hợp chất trung gian 102C. Ethyl 2-(3-(4-metoxypenylamino)-3-oxopropanamido)-2-metyl-4-oxo-4-*p*-tolylbutanoat



Dung dịch của hợp chất trung gian 6B (0,388g, 1,855mmol) trong DCM (10mL) trong môi trường agon được bổ sung 1-cloro-*N,N*,2-trimetylprop-1-en-1-amin (0,293g, 2,192mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch của hợp chất trung gian 102B (0,4204g, 1,686mmol) trong DCM (1,000mL) tiếp đó là pyridin (0,409mL, 5,06mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra dầu sẫm màu mà nó được hòa tan trong EtOAc (15mL) và được rửa bằng nước (5mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,650g, 88%) là dầu màu da cam. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: 440,19, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 441,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 8,25\text{Hz}$, 2H), 7,24 (d, $J = 7,98\text{Hz}$, 2H), 4,14 (dd, $J = 7,15, 2,75\text{Hz}$, 2H), 3,65 (d, $J = 17,61\text{Hz}$, 1H), 3,20

(d, $J = 17,61\text{Hz}$, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,01\text{Hz}$, 3H).

Hợp chất trung gian 102D. Axit 5-(4-metoxyphenylcarbamoyl)-2-metyl-6-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carboxylic



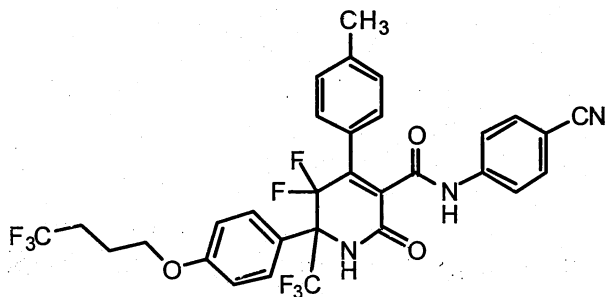
Dung dịch của hợp chất trung gian 102C (0,033g, 0,075mmol) trong THF (8mL) và nước (1,600mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,77mg, 0,090mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng AcOH (5 giọt) và được pha loãng bằng EtOAc (10mL) và nước (3mL). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (10mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,0213g, 72%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 394,15, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 395,0.

Ví dụ 102

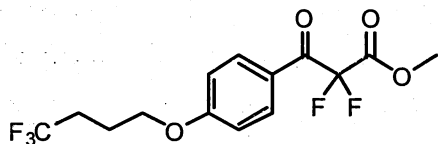
Dung dịch của hợp chất trung gian 102D (0,0213g, 0,054mmol) trong DCM (2mL) trong môi trường agon được bổ sung EDC (0,014g, 0,076mmol), HOBT (9,92mg, 0,065mmol), 4,4,4-triflorobutan-1-amin (8,24mg, 0,065mmol), và DIEA (0,019mL, 0,108mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và dung dịch này được rửa bằng nước (2mL) và nước muối (2mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, và được cô trong chân không để tạo ra chất liệu rắn màu da cam mà nó được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN/ H_2O /TFA) để cho sản phẩm được mong muốn (4,6mg, 15%) là chất rắn màu vàng nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 503,2, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 504,1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,46 (br. s., 1H), 7,61 (br. s.,

1H), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,16 (d, $J = 7,83\text{Hz}$, 2H), 6,79 (d, $J = 8,84\text{Hz}$, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 17,18\text{Hz}$, 1H), 3,22-3,37 (m, 2H), 3,14 (br. s., 1H), 2,73 (d, $J = 17,18\text{Hz}$, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).

Ví dụ 103. *N*-(4-xyanophenyl)-5,5-đifloro-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit

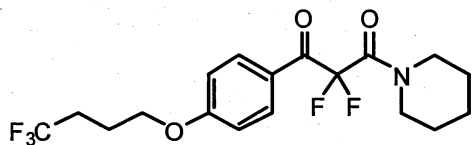


Hợp chất trung gian 103A. Metyl 2,2-đifloro-3-oxo-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)propanoat



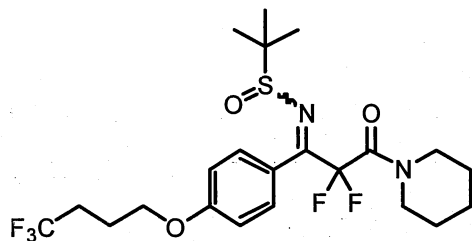
Dung dịch gồm hợp chất trung gian 14A (3g, 9,86mmol) và selectFluor (10,48g, 29,6mmol) trong axetonitril (10mL) được bổ sung metanolic tetrabutylamoni hydroxit 1M (19,72mL, 19,72mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 82°C trong 10 phút dưới các điều kiện vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng hỗn hợp 1:1 của ACN và MeOH và lọc rửa bằng hỗn hợp 1:1 của ACN trong MeOH (50mL). Phần dịch lọc được bốc hơi đến khan và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (2,34g, 69%) là không màu dầu, trong. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 9,08\text{Hz}$, 2H), 6,98 (d, $J = 9,08\text{Hz}$, 2H), 4,13 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,27-2,39 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 103B. 2,2-đifloro-1-(piperidin-1-yl)-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)propan-1,3-dion



Piperidin (175 μ L, 1,763mmol) được bổ sung chậm vào Hợp chất trung gian 103A (500mg, 1,470mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 , được nạp vào cột 12g SiO_2 và được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và được bốc hơi đến khan để tạo ra sản phẩm (520mg, 81%) là dầu trong. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$: 393,14, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 394,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 4 H).

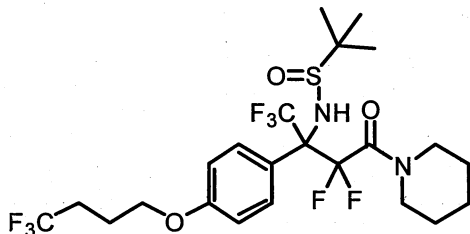
Hợp chất trung gian 103C. *N*-(2,2-đifloro-3-oxo-3-(piperidin-1-yl)-1-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Dung dịch gồm hợp chất trung gian 103B (1,97g, 5,01mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,821g, 15,02mmol) trong THF khan (25,04mL) được bổ sung $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,19mL, 25,04mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước muối, được pha loãng bằng EtOAc, và được khuấy trong 30 phút. Titan oxit được loại bỏ bằng cách lọc qua nút xelit®. Các lớp dịch lọc được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan để tạo ra sản phẩm được mong muốn (1,62g, 59%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 6,95 (d, $J = 9,08\text{Hz}$, 2H), 4,07 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,39

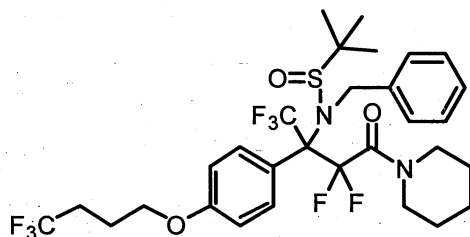
(t, $J = 5,09\text{Hz}$, 2H), 2,26-2,37 (m, 2H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 7 H), 1,25 (s, 9 H).

Hợp chất trung gian 103D. 2-metyl-*N*-(1,1,1,3,3-pentafloro-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)propan-2-sulfinamit



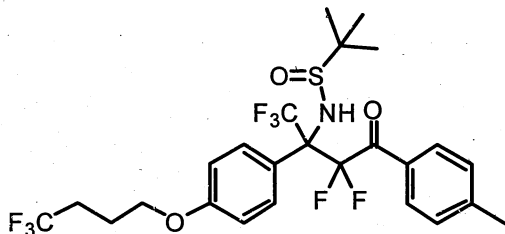
Dung dịch của TBAT (3,43g, 6,36mmol) trong DMF (5,89mL) được bổ sung dung dịch gồm hợp chất trung gian 103C (1,17g, 2,356mmol) trong THF (5,89mL). Dung dịch này được làm lạnh xuống 0°C , và sau đó dung dịch TMSCF_3 2M (3,53mL, 7,07mmol) trong THF được bổ sung từng giọt vào. Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó được dừng bằng nước muối (20mL) ở 0°C . Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước và EtOAc. Các lớp được tách. Lớp nước được rửa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để cho sản phẩm được mong muốn (773mg, 58%) là gồm màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 566,18, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 567,1. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 8,53\text{Hz}$, 2H), 6,91 (d, $J = 9,08\text{Hz}$, 2H), 4,03 (t, $J = 5,91\text{Hz}$, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,48-1,69 (m, 6 H), 1,26 (s, 9 H).

Hợp chất trung gian 103E. *N*-Benzyl-2-metyl-*N*-(1,1,1,3,3-pentafloro-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)propan-2-sulfinamit



Dung dịch của hợp chất trung gian 103D (461mg, 0,814mmol) trong DMF khan (0,5mL) được bổ sung vào huyền phù chứa NaH (65mg, 1,627mmol) (60% trong dầu khoáng) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, BnBr (0,484mL, 4,07mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (4g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (260mg, 44%) là gồm màu vàng. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 8,5Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,14 (dd, *J* = 7,3, 2,1Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 9,1Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,72 (br. s., 1H), 3,51 (br. s., 1H), 3,35-3,10 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,70-1,39 (m, 6 H), 1,34-1,29 (m, 9 H).

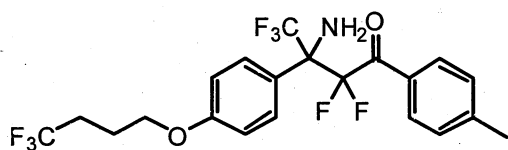
Hợp chất trung gian 103F. 2-metyl-*N*-(1,1,1,3,3-pentafloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)propan-2-sulfinamit



Phoi Mg được tạo huyền phù trong dung dịch nước HCl 0,1N trong vài phút, được rửa bằng nước, MeOH và được làm khô trong chân không. Bình cầu đã được làm khô bằng ngọn lửa được lắp cùng với thanh khuấy được nạp phoi Mg (0,243g, 10mmol), THF khan (4,4mL) và 4-bromotoluen (1,71g, 10mmol) trong THF khan (4,4mL) tiếp đó là vài giọt 1,2-đibromoetan. Phản ứng bắt đầu trong vài phút và hỗn hợp này trở nên ấm. Nồng độ gần đúng của chất phản ứng Grignard là 1M. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 10mL THF khan để tạo ra dung dịch trong của *p*-tolylmagie bromua (khoảng 0,5M). Dung dịch của hợp chất trung gian 103E (260mg, 0,396mmol) trong THF (3959μL) ở 0°C được bổ sung *p*-tolylmagie bromua đã được điều chế mới (3959μL, 1,980mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được cô còn một phần hai thể tích ban đầu, và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C, được dừng bằng dung dịch nước

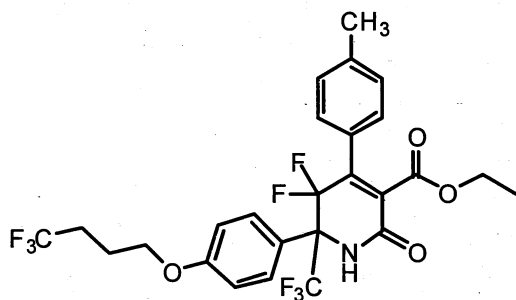
NH_4Cl bão hòa, và sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24 g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để cho sản phẩm được mong muốn (60mg, 24%) là gồm màu vàng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,19 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,01 (br. s., 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (dd, $J = 16,2, 10,2\text{Hz}$, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

Hợp chất trung gian 103G. 3-amino-2,2,4,4,4-pentafloro-1-*p*-tolyl-3-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-1-on, HCl



Dung dịch của hợp chất trung gian 103F (30mg, 0,052mmol) trong MeOH (0,5mL) được bổ sung dung dịch HCl 4,0M (0,026mL, 0,105mmol) trong dioxan. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô và sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_8\text{NO}_2$: 469,13, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 470,1.

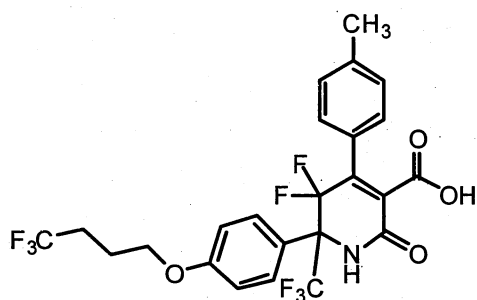
Hợp chất trung gian 103H. Ethyl 5,5-diflouro-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylat



Hợp chất trung gian 103G (268mg, 0,530mmol) được hòa tan trong MeOH và sau đó cho đi qua nhựa NaHCO_3 (500mg; 0,9mmol). Dung dịch này được cô để tạo ra bazơ tự do (230mg). Bazơ tự do này được hòa tan trong hỗn hợp 9:1 của

CH_2Cl_2 /pyridin (3mL) được bổ sung ethyl 3-cloro-3-oxopropanoat (160mg, 1,060mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được hấp thụ bằng EtOH (1mL) và được xử lý bằng piperidin (20 μ L). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 24 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/ H_2O /TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (100mg, 33%) ở dạng bột. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_8\text{NO}_4$: 565,15, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 566,1.

Hợp chất trung gian 103I. Axit 5,5-difloro-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxylic



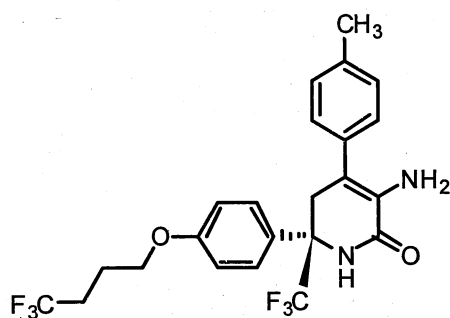
Dung dịch của hợp chất trung gian 103H (100mg, 0,177mmol) trong MeOH (2mL) được bổ sung LiOH 2M (0,4mL, 0,800mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 15 phút. LC-MS cho thấy sản phẩm là thành phần chủ yếu cùng với vi lượng SM và 14% metyl este tương ứng. LiOH 2 M (100 μ L) tiếp đó được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 100°C trong 15 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô, được axit hóa bằng HCl 1N, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm được mong muốn (75mg, 78%) dưới dạng chất liệu rắn. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_8\text{NO}_4$: 537,12, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 537,9.

Ví dụ 103

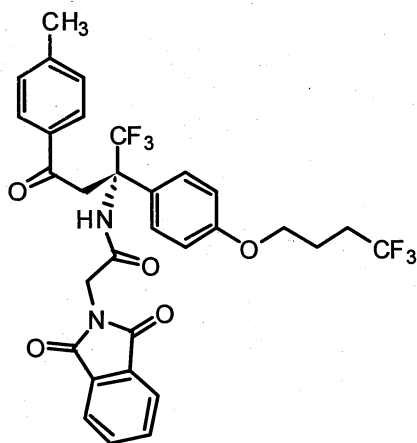
Dung dịch của hợp chất trung gian 103I (20mg, 0,037mmol) trong MeCN (1mL) được bổ sung 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ol (7,60mg, 0,056mmol), 4-aminobenzonitril (6,59mg, 0,056mmol), và EDC (10,70mg, 0,056mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này

được pha loãng bằng MeCN và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H₂O/TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (11mg, 46%) dưới dạng chất liệu rắn. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₃₁H₂₃F₈N₃O₃: 637,16, theo thử nghiệm: [M+H] 637,9. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, *J* = 9,08Hz, 2H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,05Hz, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H).

Ví dụ 104. (S)-3-amino-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on



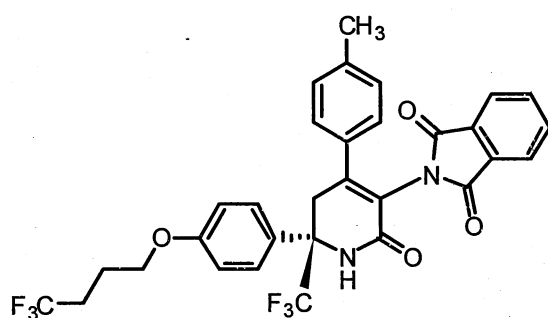
Hợp chất trung gian 104A. (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)axetamit



Dung dịch của axit 2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)axetic (592mg, 2,88mmol) trong DCM khô (10mL) được bổ sung PPh₃ (2269mg, 8,65mmol) khá nhanh, và sau đó CCl₃CN (500mg, 3,46mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và dung dịch gồm hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2 (500mg, 1,15mmol) trong DCM khô (3mL), tiếp đó là pyridin (0,3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (10mL) và được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (2 x 8mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 khan, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra sản phẩm được mong muốn (620mg, 87%). Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$: 620,17, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 621,3.

Hợp chất trung gian 104B. (S)-2-(2-Oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)isoindolin-1,3-dion



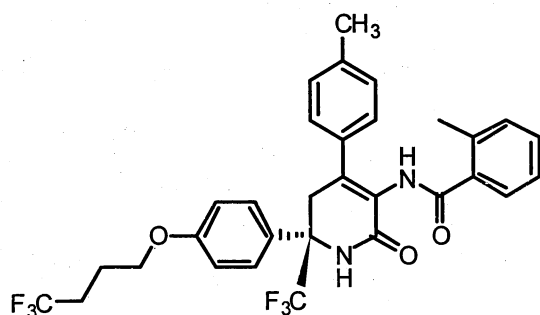
Hợp chất trung gian 104A (145mg, 0,234mmol) được hòa tan trong MeOH (2,2mL) và sau đó NaOH 1N (0,2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 69°C trong 45 phút và bổ sung 0,2mL khác của NaOH 1N. Phản ứng được gia nhiệt ở 130°C dưới các điều kiện vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1N và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (12g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (80mg, 57%). Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 602,16, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 603,3.

Ví dụ 104

Dung dịch gồm hợp chất trung gian 104B (80mg, 0,133mmol) trong 1mL EtOH được bổ sung 1mL dung dịch MeNH_2 2N trong MeOH. Hỗn hợp này được khuấy ở 67°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (4g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (32,3mg, 52%) là chất rắn màu nâu nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 472,16, theo thử

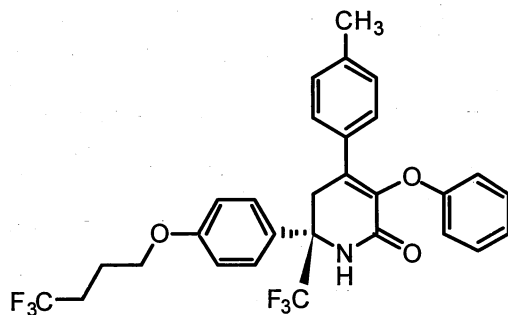
nghiệm: $[M+H]$ 473,2. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,31-7,17 (m, 4H), 7,04-6,92 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,46 (d, $J = 16,2\text{Hz}$, 1H), 3,21 (d, $J = 16,2\text{Hz}$, 1H), 2,44-2,30 (m, 5H), 2,09-1,99 (m, 2H).

Ví dụ 105. (S)-2-metyl-*N*-(2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)benzamid

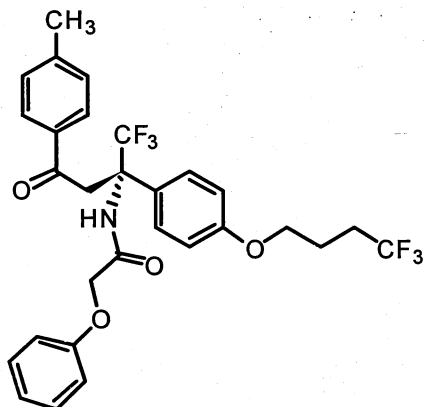


Dung dịch gồm 104 (15mg, 0,032mmol) trong DCM khô (0,5mL) được bổ sung 2-metylbenzoyl clorua (5,4mg, 0,035mmol) và pyridin (2,8 μL , 0,035mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/ H_2O /TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 590,20, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 591,3. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,56 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,11-7,29 (m, 8H), 6,98 (d, $J = 9,08\text{Hz}$, 2H), 4,06 (t, $J = 6,05\text{Hz}$, 2H), 3,73 (d, $J = 17,06\text{Hz}$, 1H), 3,46 (d, $J = 16,78\text{Hz}$, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,98-2,06 (m, 2H).

Ví dụ 106. (S)-3-Phenoxy-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1*H*)-on



Hợp chất trung gian 106A. (S)-2-Phenoxy-N-(1,1,1-trifloro-4-oxo-4-*p*-tolyl-2-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)butan-2-yl)axetamit

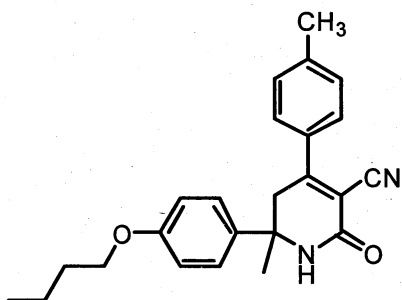


Hỗn hợp của triphenylphosphin (138mg, 0,318mmol) trong DCM khô (0,8mL) được bổ sung axit 2-phenoxyaxetic (26mg, 0,173mmol), tiếp đó là trichloroaxetonitril (30mg, 0,208mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch của hợp chất trung gian 2F, là chất đồng phân 2 (30mg, 0,069mmol) trong DCM khô (0,5mL) tiếp đó là pyridin (17μL, 0,208mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (27mg, 69%) là dầu màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₉H₂₇F₆NO₄: 567,18, theo thử nghiệm: [M+H] 568,3.

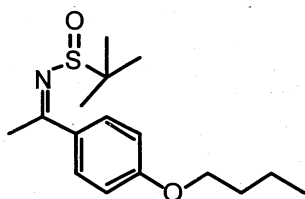
Ví dụ 106

Dung dịch của hợp chất trung gian 106A (26mg, 0,046mmol) trong MeOH (0,5mL) được bổ sung NaOH 1N (60μl). Hỗn hợp này được đun nóng ở 130°C dưới các điều kiện vi sóng trong 10 phút. Hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1N và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H₂O/TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (1,5mg, 6%) dưới dạng dầu màu nâu sáng. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₉H₂₅F₆NO₃: 549,17, theo thử nghiệm: [M+H] 550,3. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,25Hz, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,67, 0,96Hz, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H).

Ví dụ 107. 6-(4-Butoxyphenyl)-6-metyl-2-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril

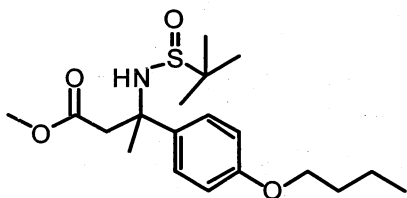


Hợp chất trung gian 107A. (Z)-N-(1-(4-Butoxyphenyl)etylidèn)-2-metylpropan-2-sulfinamit



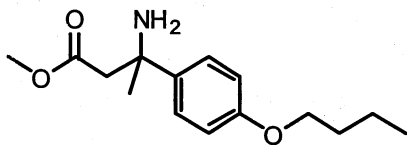
Dung dịch có khuấy gồm 1-(4-butoxyphenyl)etanon (3g, 15,60mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (2,84g, 23,41mmol) trong THF (50mL) được bổ sung tetraetoxytitan (8,90g, 39,0mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 3 ngày. Nước lạnh được bổ sung và phản ứng được khuấy mạnh trong 20 phút. Hỗn hợp này được lọc qua Xelit® và phần đã lọc được pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ này được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được sắc ký silicagel (220g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (4g, 87%) là dầu màu vàng. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,46Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,43Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 107B. Metyl 3-(4-butoxyphenyl)-3-(1,1-dimetyletylsulfinamido)butanoat



Dung dịch có khuấy của diisopropylamin (3,86mL, 27,1mmol) trong THF (40mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (22,57mL, 27,1mmol). Phản ứng được làm ấm từ từ lên đến -20°C và được khuấy trong 45 phút. Phản ứng được làm lạnh xuống -78°C và metyl axetat (2,006g, 27,1mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau 30 phút, clorotitan triisopropoxit (8,09mL, 33,8mmol) trong THF (40mL) được bổ sung từng giọt vào. Phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hợp chất trung gian 107A (4g, 13,54mmol) trong THF (15mL) được bổ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và được khuấy mạnh trong khi được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua Xelit® và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng H_2O , nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (220g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (4,33g, 87%) là dầu màu vàng nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$: 369,20, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 370,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 3,95 (t, $J = 6,46\text{Hz}$, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,98 (t, $J = 7,43\text{Hz}$, 3H).

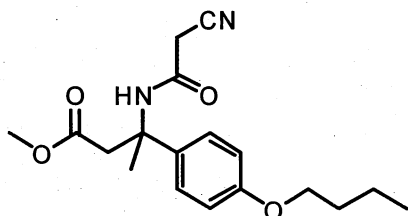
Hợp chất trung gian 107C. Metyl 3-amino-3-(4-butoxyphenyl)butanoat



Dung dịch có khuấy của hợp chất trung gian 107B (1g, 2,71mmol) trong MeOH (6mL) được bổ sung HCl 4N (3,38mL, 13,53mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được pha loãng bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm được

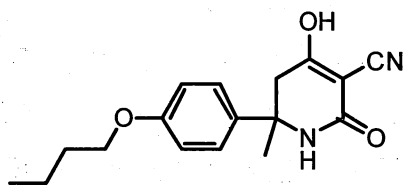
mong muốn (700mg, 97%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 6,86 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 3,95 (t, $J = 6,46\text{Hz}$, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,29\text{Hz}$, 3H).

Hợp chất trung gian 107D. Metyl 3-(4-butoxyphenyl)-3-(2-xyanoaxetamido)butanoat



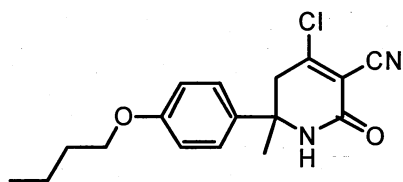
Dung dịch có khuấy của axit 2-xyanoaxetic (128mg, 1,507mmol) trong CH_2Cl_2 (5mL) được bổ sung oxalyl clorua (0,754mL, 1,507mmol) và 1 giọt DMF. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được cô. Axit clorua thu được được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1mL) và sau đó được bổ sung vào Hợp chất trung gian 107C (200mg, 0,754mmol) và pyridin (0,183mL, 2,261mmol) trong CH_2Cl_2 (5mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NH_4Cl bão hòa, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (218mg, 87%) là dầu trong. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,22 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 3,94 (t, $J = 6,46\text{Hz}$, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,03 (d, $J = 15,13\text{Hz}$, 1H), 2,85 (d, $J = 15,13\text{Hz}$, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,29\text{Hz}$, 3H).

Hợp chất trung gian 107E. 6-(4-Butoxyphenyl)-4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



Dung dịch có khuấy của hợp chất trung gian 107D (218mg, 0,656mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung dung dịch NaOMe 4,37M (0,750mL, 3,28mmol) trong metanol. Phản ứng được gia nhiệt đến 55°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm được mong muốn (200mg, 102%) là chất rắn màu vàng sáng. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₁₇H₂₀N₂O₃: 300,15, theo thử nghiệm: [M+H] 301,1.

Hợp chất trung gian 107F. 6-(4-Butoxyphenyl)-4-cloro-6-metyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



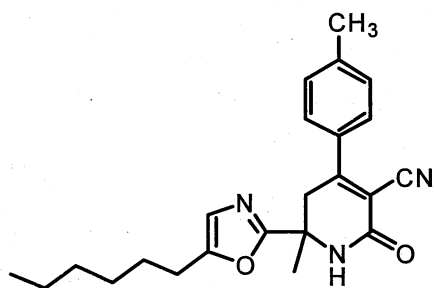
Dung dịch có khuấy của hợp chất trung gian 107E (130mg, 0,433mmol) trong ClCH₂CH₂Cl (3mL) được bổ sung POCl₃ (0,056mL, 0,606mmol) và bazơ Hunig (0,113mL, 0,649mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được đun nóng lên 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NH₄Cl bão hòa, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24 g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để thu được sản phẩm được mong muốn (102mg, 74%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₁₇H₁₉ClN₂O₂: 318,11, theo thử nghiệm: [M+H] 319,2. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 6,60Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,46-1,55 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,43Hz, 3H).

Ví dụ 107

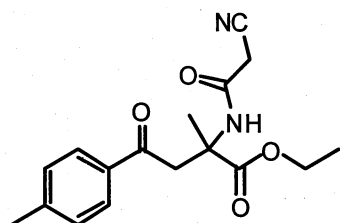
Dung dịch có khuấy gồm hợp chất trung gian 107F (11mg, 0,035mmol), axit *p*-tolylboronic (5,63mg, 0,041mmol), và 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (2,270mg, 3,45μmol) trong dioxan (1mL) được bổ sung CsF (10,48mg, 0,069mmol). Phản ứng được loại khí trong 10 phút

và được đun nóng lên 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng H₂O, nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/H₂O/TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (5,7mg, 44%) là chất rắn màu nâu. Phân tích LCMS theo tính toán cho C₂₄H₂₆N₂O₂: 374,20, theo thử nghiệm: [M+H] 375,2. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, *J* = 8,14Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,14Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,80Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 6,38Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 18,05Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 17,83Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,43-1,55 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,48Hz, 3H).

Ví dụ 108. 6-(5-hexyloxazol-2-yl)-6-metyl-2-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



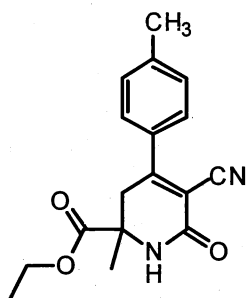
Hợp chất trung gian 108A. Ethyl 2-(2-xyanoaxetamido)-2-metyl-4-oxo-4-*p*-tolylbutanoat



Dung dịch của hợp chất trung gian 3C (2,192g, 21,18mmol) trong DCM (30mL) trong môi trường agon được bổ sung Hợp chất trung gian 102C (1,2g, 4,81mmol), pyridin (0,779mL, 9,63mmol) và DMAP (0,059g, 0,481mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp vào silicagel (25g) và được rửa bằng EtOAc (4 x 50mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không thành dầu đỏ thẫm. Dầu này được hòa tan

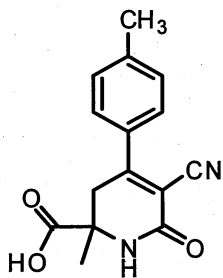
trong EtOAc (100mL) và được rửa bằng nước (2 x 50mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (80g silicagel, được rửa giải bằng EtOAc trong các hexan) để cho sản phẩm được mong muốn (1,28g, 84%) là dầu màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 316,1, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 317,1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 4,45 (d, $J = 18,2\text{Hz}$, 1H), 4,22-4,31 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 18,2\text{Hz}$, 1H), 3,28-3,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

Hợp chất trung gian 108B. Ethyl 5-xyano-2-metyl-6-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carboxylat



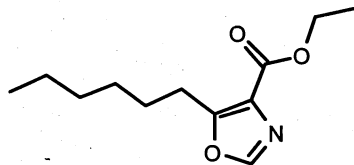
Hợp chất trung gian 108A (1,2837g, 4,06mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm THF (15mL) và nước (3,00mL) trong bình cầu có dạng quả lê 1 cổ loại 25mL được lắp cùng với máy khuấy từ. Lithi hydroxit monohydrat (0,204g, 4,87mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH 4 bằng AcOH, được pha loãng bằng EtOAc (50mL) và dung dịch này được rửa bằng nước (20mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm được mong muốn (1,40g, 115%) là dầu màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 298,1, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 299,1.

Hợp chất trung gian 108C. Axit 5-xyano-2-metyl-6-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carboxylic



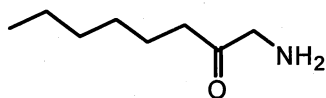
Hợp chất trung gian 108B (1,211g, 4,06mmol) được hòa tan trong axit axetic (95mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 250mL được lắp cùng với máy khuấy từ. HCl (11,67mL, 142mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm được mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{15}H_{14}N_2O_3$: 270,1, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 271,0. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, $J = 8,3Hz$, 2H), 7,23 (d, $J = 7,7Hz$, 2H), 3,39 (d, $J = 18,2Hz$, 1H), 2,83 (d, $J = 18,2Hz$, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 108D. Ethyl 5-hexyloxazol-4-carboxylat



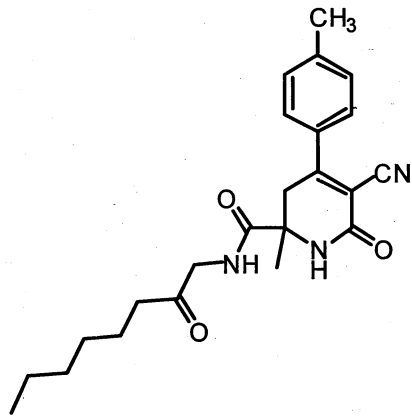
Ethyl 2-isoxynoacetat (1,0g, 8,84mmol) được hòa tan trong DMF (5mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 25mL được lắp cùng với máy khuấy từ và đầu vào Ar. DBU (1,999mL, 13,26mmol) và heptanoyl clorua (1,770mL, 11,49mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 30mL). Các pha được tách và pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không thành dầu sẫm màu. Sản phẩm được mong muốn được tách bằng cách chưng cất ở 90-95°C ở 0,3mmHg là dầu trong (0,89g, 45%). Phân tích LCMS theo tính toán cho $C_{12}H_{19}NO_3$: 225,1, theo thử nghiệm: $[M+H]$ 226,1. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 4,37 (q, $J = 7,2Hz$, 2H), 3,03 (t, $J = 7,6Hz$, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,2Hz$, 3H), 1,35-1,26 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 6,3Hz$, 3H).

Hợp chất trung gian 108E. muối HCl, 1-aminooctan-2-on



Hợp chất trung gian 108D (0,8889g, 3,95mmol) được khuấy trong HCl (16,44mL, 99mmol) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 100mL được lắp cùng với máy khuấy từ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không thành chất rắn màu nâu mà nó được nghiền trong ete (15mL). Huyền phù đặc được lọc và được rửa bằng ete (3mL). Bánh lọc được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,57g, 80%) là chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 3,97 (s, 2H), 2,56 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,62 (quin, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,26-1,40 (m, 6 H), 0,88-0,93 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 108F. 5-xyano-2-metyl-6-oxo-*N*-(2-oxooctyl)-4-*p*-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carboxamit



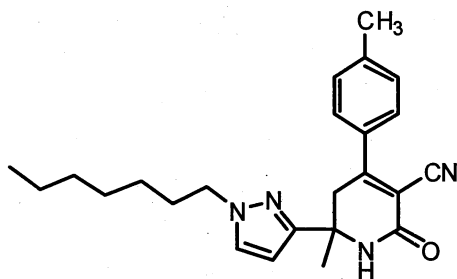
Hợp chất trung gian 108C (0,1g, 0,370mmol) được hòa tan trong DCM (4mL) in a 10mL bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ được lắp cùng với máy khuấy từ và đầu vào Ar. EDC (0,099g, 0,518mmol), HOBT (0,068g, 0,444mmol), Hợp chất trung gian 108E (0,080g, 0,444mmol) và DIEA (0,194mL, 1,110mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không thành dầu màu da cam mà nó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng 0-100% EtOAc

trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,09g, 61%) là dầu màu vàng.

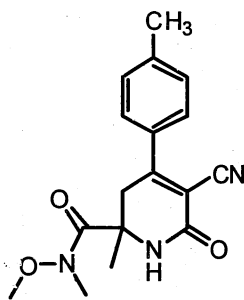
Ví dụ 108

Hợp chất trung gian 108F (0,045g, 0,114mmol) được hòa tan trong 1,2-đichloroetan (2mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 10mL được lắp cùng với máy khuấy từ và đầu vào Ar. POCl_3 (0,042mL, 0,455mmol) và DIEA (0,089mL, 0,512mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể đá/nước và được dừng bằng nước (3mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 x 5mL) và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không thành dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/ H_2O /TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (3,5mg, 8%) là chất rắn màu vàng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 377,2, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 378,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 6,81 (br. s., 1H), 3,65 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H), 3,09 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H), 2,63 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,23-1,42 (m, 6 H), 0,89 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 109. 6-(1-Heptyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-6-metyl-2-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril

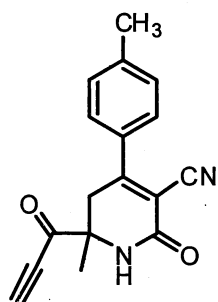


Hợp chất trung gian 109A. 5-xyano-*N*-metoxy-*N*,2-đimetyl-6-oxo-4-*p*-tolyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-carboxamit



Hợp chất trung gian 108C (0,25g, 0,925mmol) được hòa tan trong DCM (15mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 25mL được lắp cùng với máy khuấy từ và đầu vào Ar. *N,O*-đimethylhydroxylamin (0,062g, 1,017mmol), EDC (0,195g, 1,017mmol) và *N*-metylmorpholin (0,112mL, 1,017mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL) và được rửa bằng nước (5mL). Pha hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không chất rắn thẩm màu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (40g silicagel, được rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,089g, 31%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: 313,3, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 314,1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,72 (d, $J = 17,6\text{Hz}$, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 109B. 6-metyl-2-oxo-6-propioloyl-4-*p*-tolyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonitril



Hợp chất trung gian 109A (0,0887g, 0,283mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 25mL được lắp cùng với máy khuấy từ và đầu vào Ar. Etynylmagie bromua (5,66mL, 2,83mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C trong 4 giờ. Hỗn

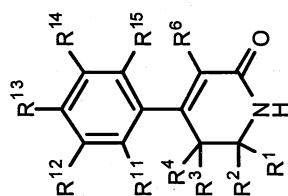
hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được dùng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 10mL). Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (24g silicagel, được rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong các hexan) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (0,06g, 78%) là chất liệu rắn màu da cam. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: 278,1, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 279,0.

Ví dụ 109

Hợp chất trung gian 109B (0,0613g, 0,220mmol) được hòa tan trong etanol (3mL) trong bình cầu dạng hình quả lê 1 cổ loại 25mL được lắp cùng với máy khuấy từ. Heptylhydrazin, HCl (0,073g, 0,441mmol) và TEA (0,061mL, 0,441mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeOH/ H_2O /TFA) để tạo ra sản phẩm được mong muốn (3,2mg, 4%) là chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 390,2, theo thử nghiệm: $[\text{M}+\text{H}]$ 391,2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 3,57 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H), 3,01 (d, $J = 17,9\text{Hz}$, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,81 (quin, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,16-1,34 (m, 6 H), 0,87 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

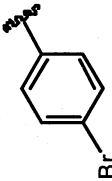
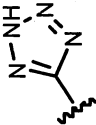
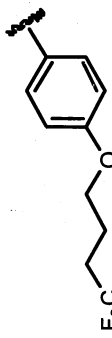
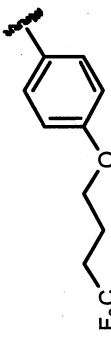
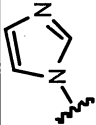
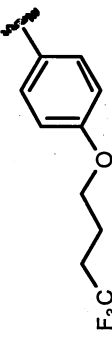
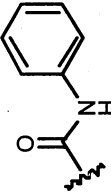
Các ví dụ 110-273 được biểu hiện bằng Công thức (II), trừ khi được lưu ý cụ thể trong bảng, có thể được tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách áp dụng thích hợp các phương pháp được mô tả cho các ví dụ 1-16 và các ví dụ 102-. R^{11} đến R^{15} là hydro, trừ khi được lưu ý cụ thể trong bảng này.

Bảng 2

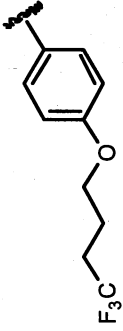
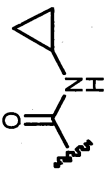
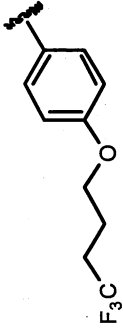
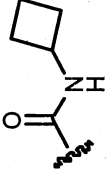
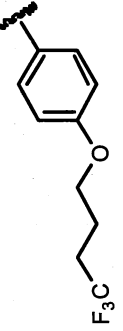
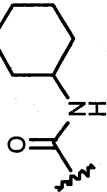


(II)

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
110 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	608,1	8,13 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,8Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,20- 7,15 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9,1Hz, 2H), 6,67 (d, J = 9,1Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,90 (br. s., 3H), 3,56-3,38 (m, 2H), 2,39-2,25 (m, 5H), 2,10- 2,01 (m, 2H).
111 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	645,2	7,88 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,7Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 2H),

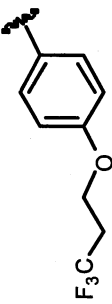
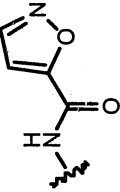
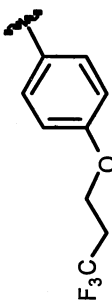
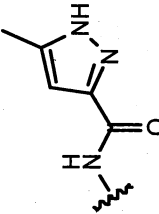
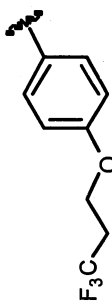
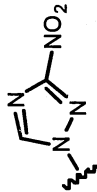
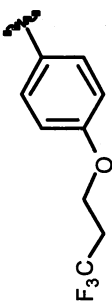
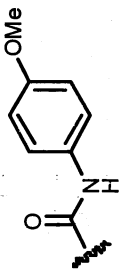
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
							4,07 (t, <i>J</i> = 5,9Hz, 2H), 3,75-3,46 (m, 2H), 2,43- 2,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11-1,97 (m, 2H).
112 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	480,0	
113 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	526,1	9,07 (d, <i>J</i> = 1,1Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,16-7,09 (m, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,93-6,86 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 17,6Hz, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 17,6Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H).
114 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	524,1	
115 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	577,2	

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
116 Rac		CF3	H		R ¹³ = CH ₃	554,2	7,42 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 7,10 (br. s., 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 15,0, 8,4Hz, 4H), 3,97 (t, <i>J</i> = 6,3Hz, 2H), 3,59 (d, <i>J</i> = 5,5Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 3H)
117 Rac		CF3	H		R ¹³ = CH ₃	540,1	7,43 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 7,03-6,91 (m, 5H), 3,99 (t, <i>J</i> = 5,9Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H)
118 Rac		CF3	H		R ¹³ = CH ₃	576,1	7,44 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 11,4, 8,7Hz, 4H), 6,80 (br. s., 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,59 (d, <i>J</i> = 7,4Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,10 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,6Hz, 2H)

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11.R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
119 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	541,2	7,44 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,14- 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,9Hz, 3H), 3,58-3,27 (m, 2H), 2,48-2,27 (m, 5H), 2,09 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,9Hz, 2H), 0,97 - 0,80 (m, 2H), 0,75-0,61 (m, 2H), 0,38 (d, <i>J</i> = 3,6Hz, 2H)
120 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	555,2	7,43 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,97- 6,88 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,53-3,27 (m, 2H), 2,44-2,16 (m, 8H), 2,12- 2,02 (m, 2H), 1,78-1,51 (m, 4H)
121 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	583,3	7,49-7,37 (m, 2H), 7,22- 7,07 (m, 4H), 6,97-6,84 (m, 3H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,52-3,26 (m, 2H), 2,42- 2,25 (m, 6H), 2,15-1,96 (m, 3H), 1,86-1,64 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 4H), 1,35-1,16 (m, 3H), 1,14- 0,93 (m, 4H)

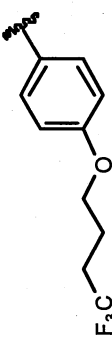
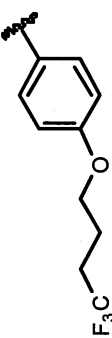
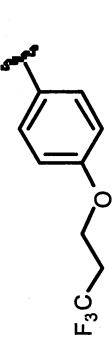
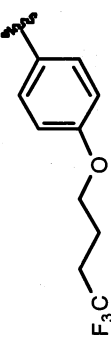
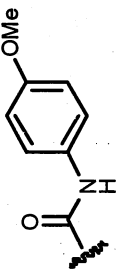
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
122 Chất đồng phân S		CF3	H		R13 = CH3	593,3	7,55 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 7,14-7,09 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,02-6,97 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,68-6,62 (m, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,67 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H).
123 Chất đồng phân S		CF3	H		R13 = CH3	515,2	7,57-7,50 (m, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,23-7,19 (m, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,02-6,97 (m, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 3,46 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H).
124 Rac		CF3	F		R13 = CH3	643,3	7,90 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,25-7,17 (m, 6H), 6,98 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,95 (br. s., 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 4,05 (t,

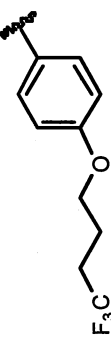
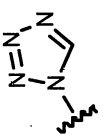
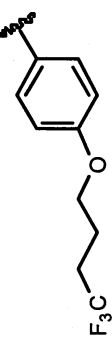
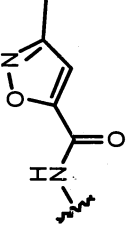
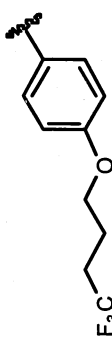
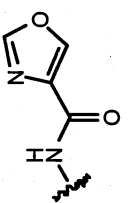
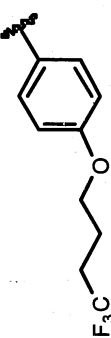
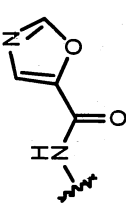
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							<i>J</i> = 5,9Hz, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 2,44-2,27 (m, 5H), 2,13-2,03 (m, 2H)
125 Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	512,1	7,45 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 3H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 4H), 4,18 (t, <i>J</i> = 6,5Hz, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H)
126 Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	466,2	
127 Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	480,1	7,50-7,40 (m, 4H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 7,09 (br. s., 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 2H), 6,17 (br. s., 1H), 2,36 (s, 5H), 2,21 (d, <i>J</i> = 3,6Hz, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H)
128 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	591,3	
129 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	591,3	

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
130 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	568,2	8,47 (d, <i>J</i> = 1,9Hz, 1H), 7,61-7,54 (ab là vạch bốn, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,24-7,20 (ab là vạch bốn, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,19-7,15 (ab là vạch bốn, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,04- 6,98 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> = 16,8Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,12- 2,01 (m, 3H).
131 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	581,3	
132 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	570,2	
133 Rac		CF ₃	F		R13 = CH ₃	643,1	8,07 (br. s., 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 6H), 6,96 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,39- 2,25 (m, 5H), 2,12-2,02

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
							(m, 2H)
134 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	680,9	
135 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	626,9	
136 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	594,1	
137 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	661,1	
138 Rac		CF ₃	F	CN	R ¹³ = CH ₃	422,8	
140 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	643,9	
141 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	604,9	

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
142 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R11 = F R13 = OCH ₃	560,1	9,17 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,5Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 12,7, 2,5Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 2H).
143 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OCH ₃	542,1	9,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,1Hz, 2H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 4,09 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,92-3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 2H).
144 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R13 = OCHF ₂	535,1	7,65 (br. s., 2H), 7,53 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,96 (t, J = 75Hz, 1H), 4,14-3,97 (m, 2H), 3,73 (d, J = 3,3Hz, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H).

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11, R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
145 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ OCH ₂ CH ₃	513,1	7,64 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,1Hz, 4H), 4,12 (d, J = 6,9Hz, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,82- 3,58 (m, 2H), 2,45-2,26 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,41 (t, J = 6,9Hz, 3H).
146 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² và R ¹³ 	519,1	8,15 (d, J = 1,7Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 5H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,93- 3,77 (m, 2H), 2,48-2,25 (m, 2H), 2,13-1,92 (m, 2H).
147 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = CH ₃	469,1	7,55 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).
148 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = CH ₃ R ¹³ = CH ₃	621,2	7,49-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,03-6,65 (m, 7H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51- 3,42 (m, 1H), 3,28-3,14

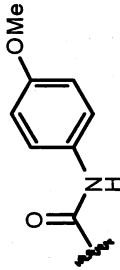
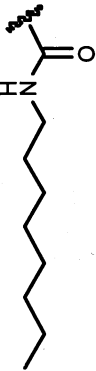
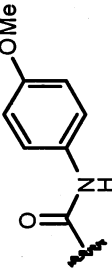
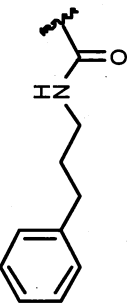
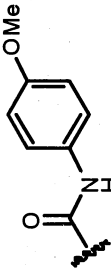
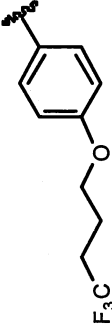
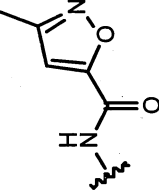
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
149 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂	578,1	(m, 1H), 2,38-2,21 (m, 8H), 2,11-1,99 (m, 2H). 9,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,08-7,03 (m, 6H), 6,97-6,68 (m, 1H), 4,09 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,92 (d, J = 17,9Hz, 1H), 3,77 (d, J = 17,9Hz, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H).
150 Chất đồng phân S		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	582,2	7,54 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,23-7,11 (m, 4H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,06 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,71 (d, J = 17,1Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,8Hz, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,29 (d, J = 6,3Hz, 6H), 2,12-1,96 (m, 2H).
151 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	568,2	
152 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	568,2	

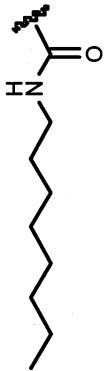
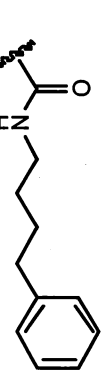
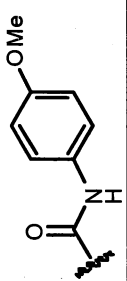
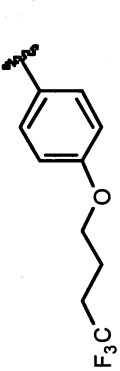
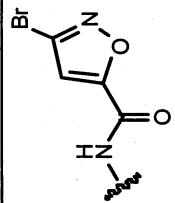
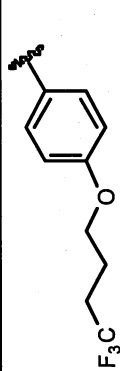
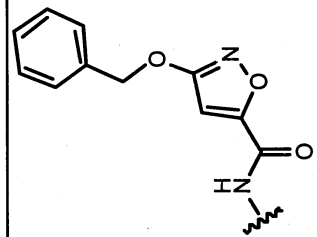
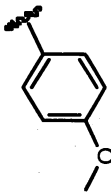
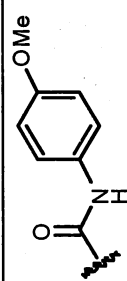
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
153 Chất đồng phân S		CF3	H		R13 = CH3	579,2	
154 Chất đồng phân S		CF3	H		R13 = CH3	583,1	7,58-7,49 (ab là vạch bốn, J = 8,8Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,72 (d, J = 17,3Hz, 1H), 3,49 (d, J = 17,1Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H).
155 Rac		CH3	H		R13 = CH3	478,4	
156 Chất đồng phân S		CF3	H		R11 = CH3 R13 = CH3	540,1	
157 Chất đồng phân S		CF3	H		R13 = CH3	582,2	

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
158 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	613,2	
159 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	562,2	
160 Rac		CF ₃	F	CN	R ¹³ = CH ₃	519,2	
161 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	464,3	
162 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	628,9	
163 Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃	656,9	8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,25-7,16 (m, 6H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 6,60 (br. s., 1H), 4,01 (td, J = 6,1, 1,4Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,67 (br. s., 3H)

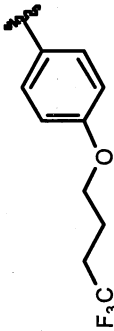
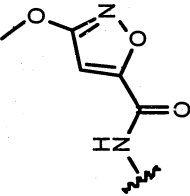
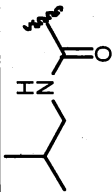
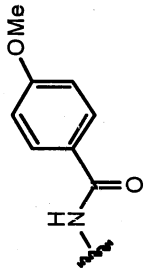
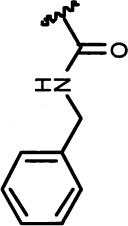
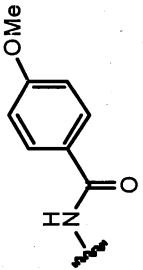
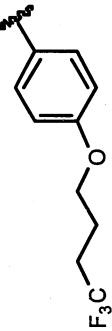
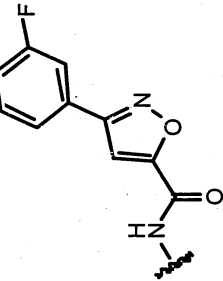
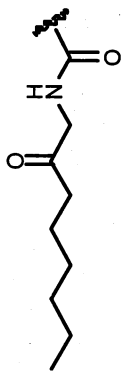
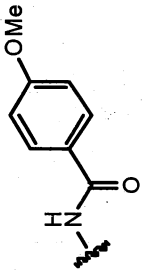
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
164 Rac		CF ₃	F		R13 = CH ₃	671,0	
165 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	561,2	7,59 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,35- 7,28 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 4H), 6,98-6,93 (m, 2H), 3,66 (d, J = 17,3Hz, 1H), 3,52 (d, J = 17,3Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).
166 Rac		CH ₃	H		R13 = CH ₃	492,2	
167 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OHCF ₂	620,2	8,38 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,13-7,04 (ab là vạch bốn, J = 8,8Hz, 2H), 6,99- 6,92 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,26 (br. s., 1H), 4,05 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,69 (d, J = 17,1Hz, 1H), 3,42 (d, J = 17,1Hz, 1H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H).

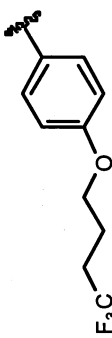
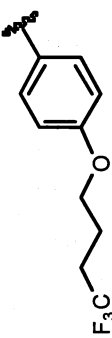
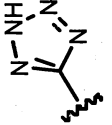
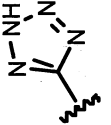
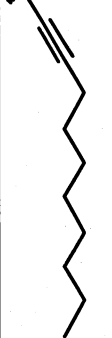
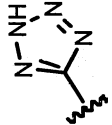
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
168 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	611,2	
169 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	611,2	
170 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	629,2	
171 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	629,3	
172 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃	584,2	8,37 (d, <i>J</i> = 1,7Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,28-7,17 (m, 2H), 6,99- 6,91 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 3H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (d, <i>J</i> = 16,8Hz, 1H), 3,42 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 2,45-2,23 (m, 2H), 2,10- 1,98 (m, 2H).

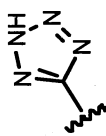
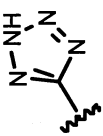
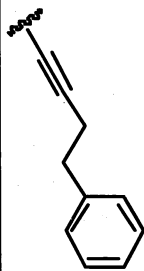
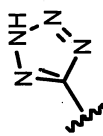
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
173 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	618,4	7,34 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,1Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43-3,37 (d, <i>J</i> = 17,5Hz, 1H), 3,22 (t, <i>J</i> = 7,1Hz, 2H), 2,86-2,80 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 28H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,1Hz, 3H)
174 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	506,4	
175 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	512,4	
176 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃	598,2	7,54 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 3,49 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H).

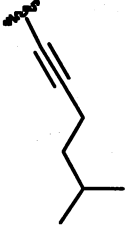
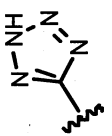
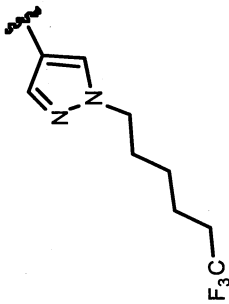
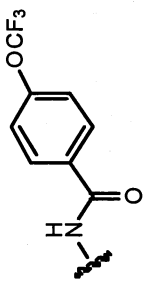
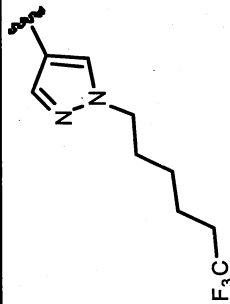
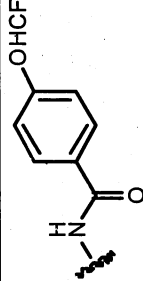
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
177 Rac		CH ₃	H	CN	R13 = CH ₃	382,3	
178 Rac		CH ₃	H		R13 = CH ₃	526,4	
179 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	648,2	7,54 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,23-7,11 (m, 4H), 7,03- 6,93 (m, 3H), 4,06 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,72 (d, J = 16,9Hz, 1H), 3,48 (d, J = 17,2Hz, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,08- 1,97 (m, 2H).
180 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	674,3	
181 Rac		CF ₃	F		R13 = CH ₃	547,0	

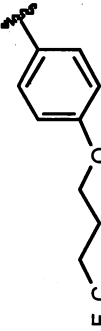
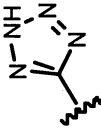
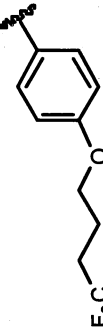
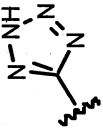
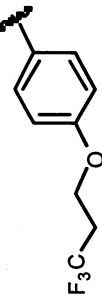
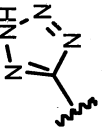
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11, R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
182 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	510,3	
183 Rac Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	554,3	7,57-7,48 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H)
184 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R13 = CH ₃	511,1	7,46 (dd, J = 12,1, 8,5Hz, 4H), 7,31 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,1Hz, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23-1,99 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H)
185 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	678,3	
186 Chất đồng		CF ₃	H		R13 = CH ₃	540,3	

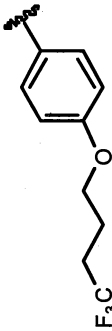
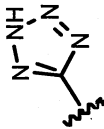
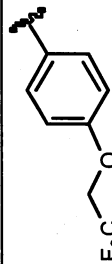
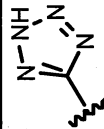
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
phân S							
187 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	598,3	7,57-7,50 (m, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,21-7,12 (m, 4H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 17,1Hz, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H).
188 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	450,1	
189 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	484,1	
190 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	662,3	
191 Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃	520,2	

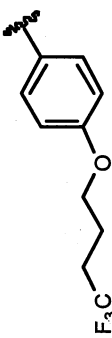
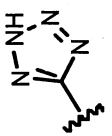
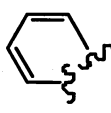
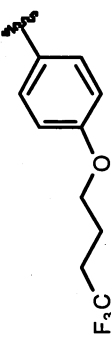
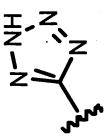
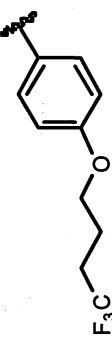
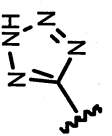
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
192 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	526,3	
193 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃	542,1	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃ ; MeOD (1:1)) d 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (d, J = 17,7Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,7Hz, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,06 (dq, J = 12,1, 6,3Hz, 2H).
194 Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	432,3	7,21 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,39 (d, J = 18,5Hz, 1H), 3,34 (d, J = 18,9Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, J = 7,2Hz, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40- 1,23 (m, 6H), 0,87 (t, J = 6,9Hz, 3H).
195 Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	460,4	7,21 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,37 (AB là

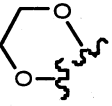
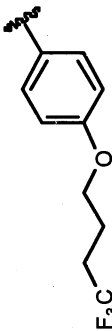
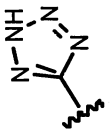
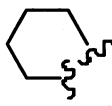
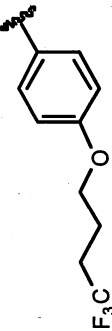
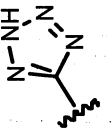
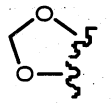
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							vạch bốn, $J = 18,7\text{Hz}$, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 1,51 (quin, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,39-1,20 (m, 10H), 0,91 - 0,84 (m, 3H).
196 R-chất đồng phân		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	460,4	7,17 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,04 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 10H).
197 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	388,3	7,20 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,38, 3,32 (ABq, $J = 18,9\text{Hz}$, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,28 (tt, $J = 8,3, 5,0\text{Hz}$, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 2H).
198 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	452,3	7,30-7,23 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,33 (d, $J = 18,9\text{Hz}$, 1H), 3,26 (d, $J = 18,9\text{Hz}$, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H)

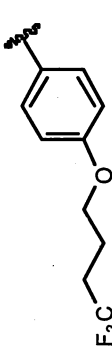
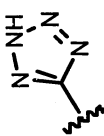
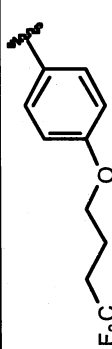
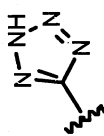
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
199 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	418,3	7,19 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,38, 3,35 (ABq, <i>J</i> = 18,9Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (t, <i>J</i> = 7,4Hz, 2H), 1,63 (dquin, <i>J</i> = 13,4, 6,7Hz, 1H), 1,41 (q, <i>J</i> = 7,3Hz, 2H), 0,88 (d, <i>J</i> = 6,6Hz, 6H)
200 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	663,2	9,63 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,9Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 2H), 3,48 (d, <i>J</i> = 18,4Hz, 1H), 3,25 (d, <i>J</i> = 18,4Hz, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,08- 2,03 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H)
201 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	645,3	10,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,12 (t, <i>J</i> = 74,3Hz, 1H),

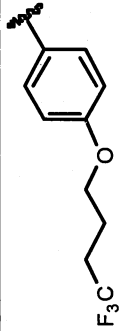
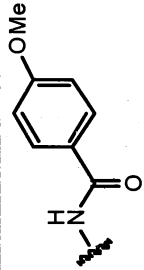
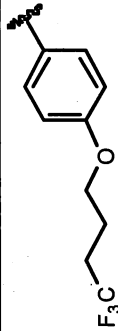
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							7,09 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6,9Hz, 2H), 3,41-3,37 (d, <i>J</i> = 17,4Hz, 1H), 3,35-3,31 (d, <i>J</i> = 17,4Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,85- 1,75 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H).
202 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ OCH ₃	556,3	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,57 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> = 17,5Hz, 1H), 3,69 (d, <i>J</i> = 17,5Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,01- 1,89 (m, 2H)
203 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² = F R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	574,3	
204 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	512,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD:CDCl ₃ (1:1)) δ 7,61 (s, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 10,4,

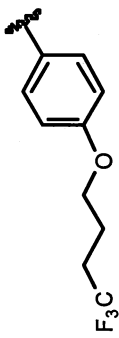
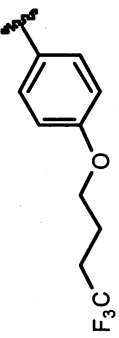
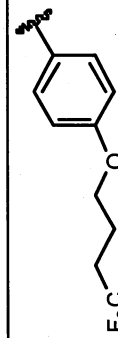
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							8,3Hz, 4H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 6,4Hz, 2H), 3,71 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,50 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,08-3,03 (m, 4H), 2,67 (qt, <i>J</i> = 10,8, 6,3Hz, 2H), 1,78 (dq, <i>J</i> = 11,3, 5,5Hz, 4H), 1,69 (q, <i>J</i> = 5,9Hz, 2H).
205 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ OCHF ₂	578,1	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃ : MeOD (1:1)) d 7,61 (s, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 5H), 6,66 (t, <i>J</i> = 73,4Hz, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,0Hz, 2H), 3,70 (d, <i>J</i> = 17,9Hz, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> = 17,8Hz, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H).
206 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	498,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD-CDCl ₃ (1:1)) d 7,60-7,57 (m, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 4,48 (q, <i>J</i> = 8,2Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 17,8Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 17,8Hz, 1H), 2,30 (s, 1H).

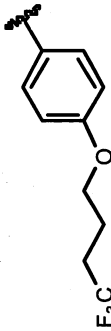
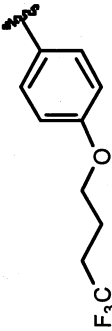
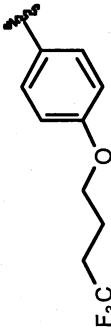
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
207 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 	562,1	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃ : MeOD (1:1)) d 7,81-7,73 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,5, 1,8Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,83 (d, J = 17,8Hz, 1H), 3,70 (d, J = 17,8Hz, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H).
208 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ OCH ₂ CH ₃	556,1	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃ : MeOD (1:1)) d 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (d, J = 17,8Hz, 1H), 3,59 (d, J = 17,7Hz, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0Hz, 3H).
209 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ =	570,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 9,51 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8Hz, 2H),

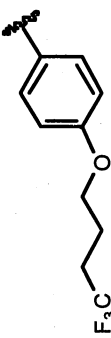
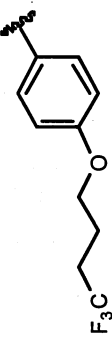
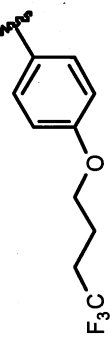
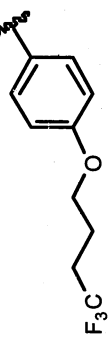
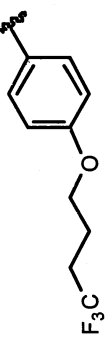
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							6,70 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 2,2Hz, 1H), 6,41 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 4H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 18,2Hz, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 18,5Hz, 1H), 2,42 (ddd, <i>J</i> = 16,4, 8,0, 5,1Hz, 2H), 1,93 (dq, <i>J</i> = 12,3, 6,4Hz, 2H).
210 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 	566,1	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 9,42 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 7,7Hz, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,67 (d, <i>J</i> = 17,8Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 17,9Hz, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,42 (ddd, <i>J</i> = 11,4, 8,3, 5,2Hz, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,65 (p, <i>J</i> = 2,8Hz, 4H).
211 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 	556,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) d 9,37 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H),

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							6,75 (d, <i>J</i> = 8,2Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 5,97 (d, <i>J</i> = 3,1Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,65 (d, <i>J</i> = 17,6Hz, 1H), 3,58 (d, <i>J</i> = 17,7Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,93 (dd, <i>J</i> = 9,9, 5,4Hz, 2H).
212 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ R ¹² =  R ¹³ = OCH ₃	582,3	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,30 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,7Hz, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,2Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 17,4Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,31-2,07 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,81- 1,69 (m, 2H).
213 Chất đồng phân S		CHF ₂	H		R ¹³ = CH ₃	508,3	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 7,8Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H),

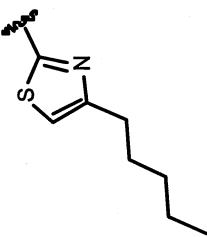
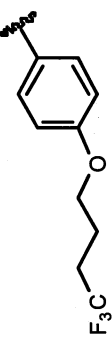
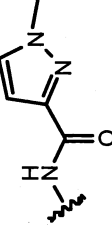
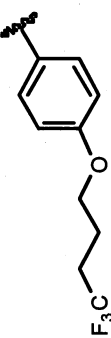
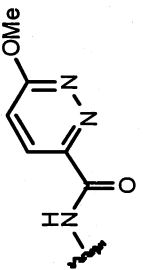
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
214 R-chất đồng phân		H	H		R ¹³ = CH ₃	539,4	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 10,3, 8,2Hz, 4H), 7,13 (d, J = 7,9Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,0Hz, 2H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,88 (qd, J = 17,0, 7,6Hz, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (dq, J = 12,5, 6,4Hz, 2H).
215 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = CH ₃ R ¹³ = OCH ₃	513,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,4Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9Hz, 1H),

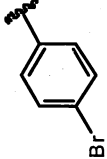
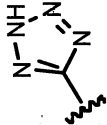
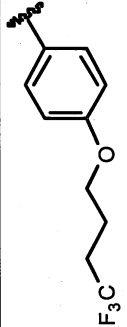
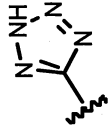
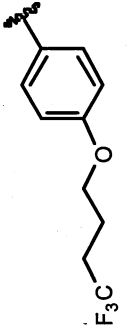
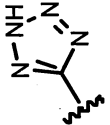
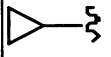
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							6,89 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67- 3,55 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,10- 2,00 (m, 2H)
216 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = OCH ₃ R ¹³ = OCH ₃	529,1	
217 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = CH ₃ R ¹³ = CH ₃	497,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,61 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,35- 7,23 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,09- 2,01 (m, 2H)
218 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = F R ¹³ = OCH ₃	517,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,49-7,43 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 11,9, 2,0Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,4Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (d, J = 3,0Hz, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,09-

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
219 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = F R ¹³ = CH ₃	501,1	2,01 (m, 2H) ¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,49-7,43 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,60 (d, J = 2,0Hz, 2H), 2,35 (d, J = 5,4Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H)
220 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹¹ = F R ¹³ = Cl	521,0	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,07 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,59 (q, J = 1,0Hz, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H)
221 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = CH ₃ R ¹³ = Cl	517,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,4Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,27-2,23 (m,

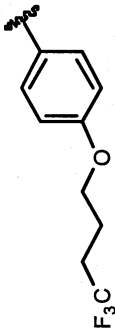
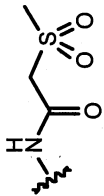
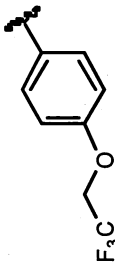
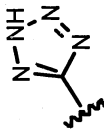
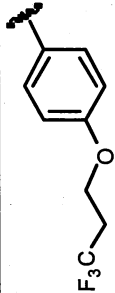
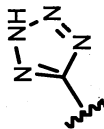
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
222 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = Cl R ¹³ = Cl	539,0	¹ H), 2,22 (s, 2H), 2,10- 2,00 (m, 2H)
223 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹¹ = Cl R ¹³ = OCH ₃	532,8	
224 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = CN	493,9	
225 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = NH ₂ SO ₂ CH ₃	562,1	
226 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹¹ = Cl R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	547,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,61-7,58 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,4, 2,5Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 4H), 3,66 (d, J = 18,3Hz, 1H), 3,43 (d, J = 18,3Hz, 1H), 2,40- 2,28 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 3H)

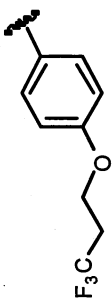
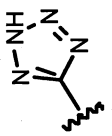
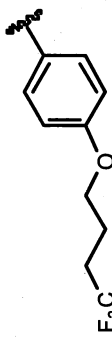
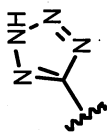
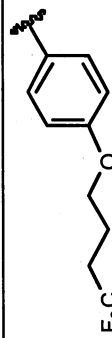
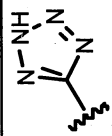
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
227 Rac		CF ₃	H	CN	R13 = CH ₃	471,2	
228 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	609,2	7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,26 (d, J = 9,08Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,98Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,08Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,88Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (d, J = 17,33Hz, 1H), 3,35 (d, J = 17,33Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).
229 Rac		CF ₃	H		R13 = CH ₃	595,2	

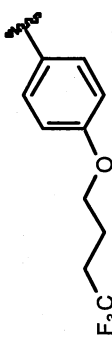
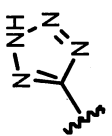
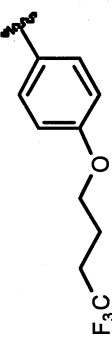
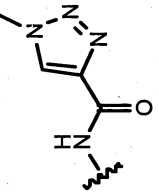
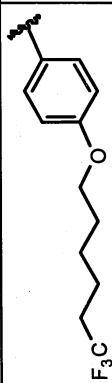
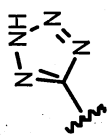
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
230 Rac		CF ₃	H	CN	R ¹³ = CH ₃	434,0	
231 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	581,4	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,48 (d, J = 1,65Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,98Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,98Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,80Hz, 2H), 6,34 (d, J = 1,93Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,05Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (d, J = 17,06Hz, 1H), 3,39 (d, J = 17,06Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).
232 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	609,1	8,13 (d, J = 9,63Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,25Hz, 2H), 7,23 (d, J = 9,63Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,99Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,08Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,05Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,67 (d, J = 17,33Hz, 1H), 3,53 (d, J =

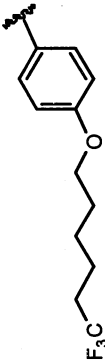
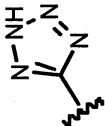
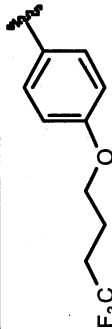
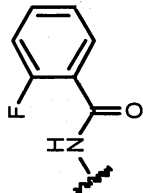
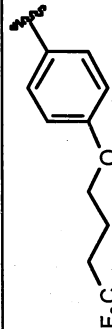
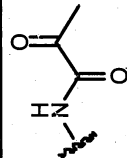
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							17,06Hz, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).
233 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	479,8	
234 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = Br	589,9	7,54 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 8,7, 2,3Hz, 4H), 6,85 (br. s., 1H), 4,04 (t, J = 5,8Hz, 2H), 3,69- 3,59 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 9,4, 6,1Hz, 2H).
235 Chất đồng phân S		CF ₃	H		 R ¹³ = 		¹ H NMR (500MHz, DMSO) , 9,55 (br. s., 1H), 7,62 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,3Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,80-3,61 (m, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,89- 1,79 (m, 1H), 1,00 - 0,88 (m, 2H), 0,69 - 0,54 (m, 2H).

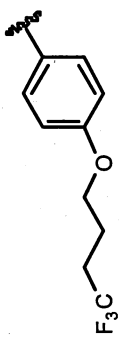
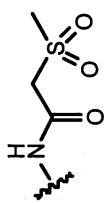
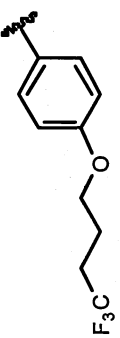
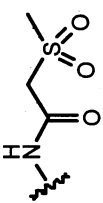
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
236 Chất đồng phân S		CF ₃	H			578,0	¹ H NMR (500MHz, DMSO), 9,42 (br. s., 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,5Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 1,1Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> = 1,9Hz, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,78-3,63 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 2H).
237 Chất đồng phân S		CF ₃	H			554,0	¹ H NMR (500MHz, DMSO), 9,42 (br. s., 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 8,7Hz, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,65 (br. s., 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 8,7Hz, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H).
238 Chất đồng phân S		CF ₃	H			555,1	¹ H NMR (500MHz, DMSO), 9,41 (br. s., 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H),

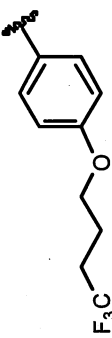
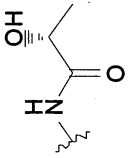
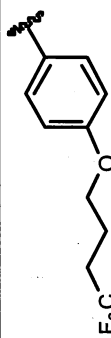
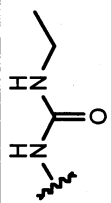
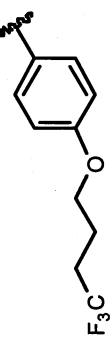
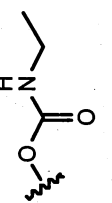
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11..R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							6,84 (d, <i>J</i> = 8,5Hz, 2H), 6,52 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,9Hz, 2H), 3,75-3,55 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,42 (dd, <i>J</i> = 16,5, 11,0Hz, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H).
239 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	593,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,67 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 5H), 2,09-1,96 (m, 2H).
240 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OCH ₃	514,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,65 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 4,57 (q, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (d, <i>J</i> = 2,4Hz, 2H).
241 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OCH ₃	528,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> =

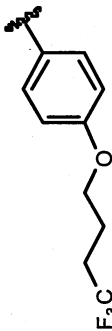
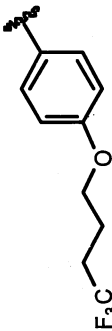
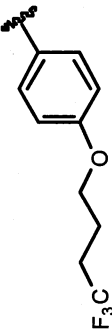
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							9,0Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,25 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> = 1,5Hz, 2H), 2,77-2,63 (m, 2H).
242 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCF ₃	582,2	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,83-3,66 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 2H).
243 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCF ₃	596,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H).
244 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃	556,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

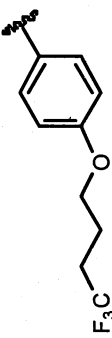
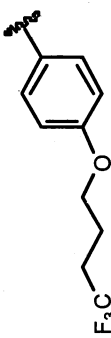
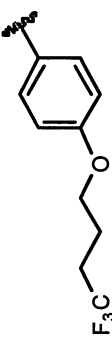
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
245 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OCHCF ₂	592,1	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,59 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,05 (s, 4H), 7,02 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,87 (t, J = 74,6Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,74, 3,70 (ABq, J = 18,0Hz, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).
246 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = CH ₃	582,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,9Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,71 (d, J = 16,9Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,9Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H).
247 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R13 = OCH ₃	570,1	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,57 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,03-6,92 (m, 4H), 6,84-6,79 (m, 2H),

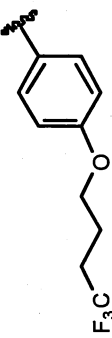
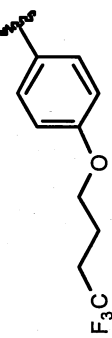
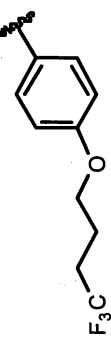
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							4,02 (t, <i>J</i> = 6,3Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (d, <i>J</i> = 1,5Hz, 2H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 4H).
248 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂	606,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,05-7,01 (m, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 6,90 (t, <i>J</i> = 73,7Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,76, 3,73 (ABq, <i>J</i> = 18,5Hz, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H)
249 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	595,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,62-7,53 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,27-7,09 (m, 6H), 7,01- 6,95 (m, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,71 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 2,43-2,29 (m, 5H), 2,08-1,98 (m, 2H).
250 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	543,4	8,35 (br. s., 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,03 (t, <i>J</i> =

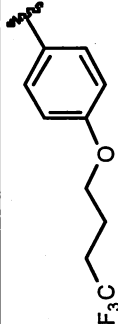
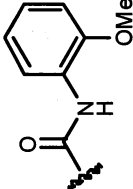
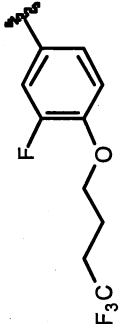
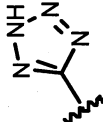
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
251 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ OCHCF ₂	645,4	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,52 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,04-6,63 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,69 (d, J = 16,9Hz, 1H), 3,45 (d, J = 16,9Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H).
252 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃	623,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,98-6,88 (m, 4H), 4,02 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (d, J = 16,9Hz, 1H), 3,44 (d, J = 16,7Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H).

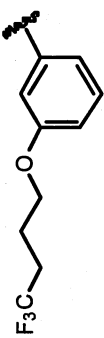
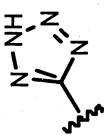
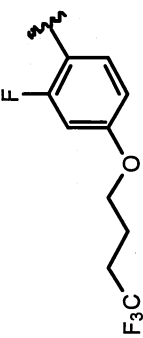
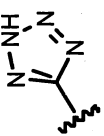
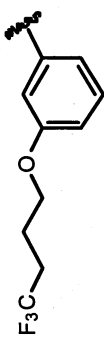
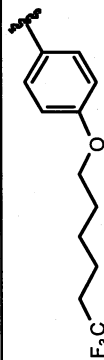
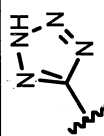
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
253 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	545,4	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,22-7,17 (m, 4H), 7,03-6,96 (m, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 4,02 (q, <i>J</i> = 6,8Hz, 1H), 3,66 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 2,46-2,32 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,19 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 3H).
254 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂	596,2	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 7,02-6,63 (m, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,65 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 3,42 (d, <i>J</i> = 16,7Hz, 1H), 2,96 (q, <i>J</i> = 7,3Hz, 2H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,3Hz, 3H).
255 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	545,3	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H),

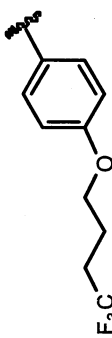
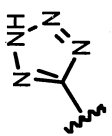
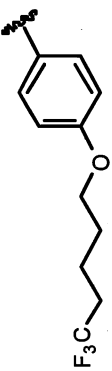
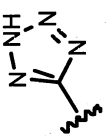
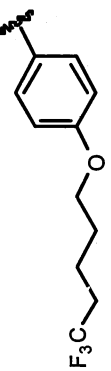
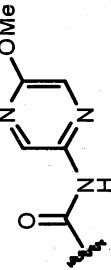
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							4,06 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,66 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 3,45 (d, <i>J</i> = 16,7Hz, 1H), 3,07 (q, <i>J</i> = 7,2Hz, 2H), 2,45-2,29 (m, 5H), 2,02 (dd, <i>J</i> = 10,2, 5,8Hz, 2H), 1,06 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 3H).
256 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹¹ = F R ¹³ = CH ₃	501,1	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 1,96-2,13 (m, 2H), 2,24-2,39 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,49-3,68 (m, 2H), 3,75 (s, 1H) 4,06 (t, <i>J</i> = 5,95Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 1,00Hz, 2H), 7,00-7,14 (m, 2H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,68Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,00Hz, 2H), 7,61 (s, 1H)
257 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = NHCO ₂ Me	541,5	
258 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = Cl R ¹³ = OCH ₃	533,1	

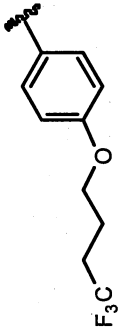
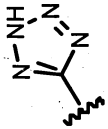
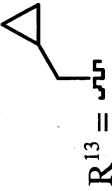
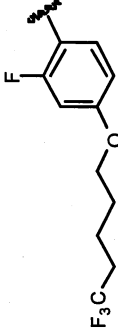
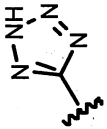
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
259 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = Cl R ¹³ = CH ₃	[M-H] 515,0	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 2,05 (m, J = 9,90, 5,90Hz, 2H), 2,22-2,41 (m, 2H), 2,24-2,42 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 3,62 (br. s., 1 H) 4,06 (t, J = 5,95Hz, 2H), 4,29 - 4,48 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,92Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,47 (d, J = 8,42Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H)
260 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = CH ₂ OCH ₃	513,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 1,97-2,11 (m, 2H), 2,33 (m, J = 5,40Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,95Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,97 (d, J = 1,00Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,42Hz, 4H), 7,55 (d, J = 7,93Hz, 2H), 7,60 (s, 1H)
261 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = F R ¹³ = OCF ₃	571,1	

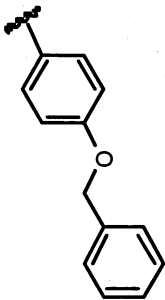
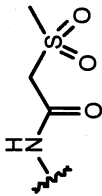
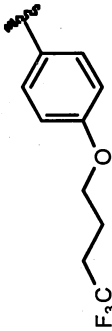
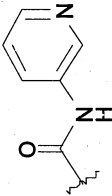
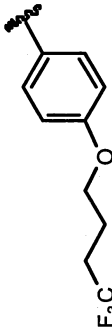
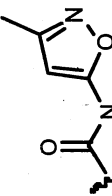
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
262 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = OCH ₃ R ¹³ = CH ₃	513,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 1,95-2,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27-2,44 (m, 2H), 3,63 (d, J = 2,48Hz, 2H), 3,87 (s, 3 H), 4,05 (t, J = 5,95Hz, 2H), 6,97 (m, J = 8,92Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1,49Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,47 (m, J = 8,92Hz, 2H), 7,60 (s, 1H)
263 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = Cl R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	547,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 1,49 (t, J = 6,94Hz, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,23-2,41 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,95Hz, 2H), 4,19 (q, J = 6,90Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,41Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,92Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,92Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 1,00Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,00Hz, 1 H)
264 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹² = F R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	[M-H] 529,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 1,47 (t, J = 7,18Hz, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,95Hz, 2H), 4,19 (q, J = 6,90Hz, 2H), 6,97 (d, J

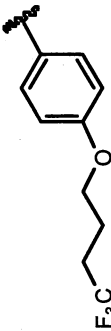
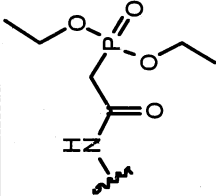
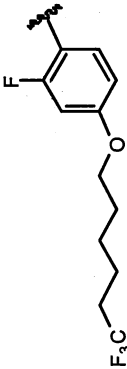
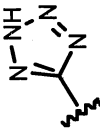
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							= 8,92Hz, 2H), 7,12 (t, J = 1,00Hz, 1H), 7,37-7,53 (m, 4H), 7,62 (s, 1H)
265 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	607,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 7,88 (dd, J = 8,0, 1,4Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,4Hz, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (d, J = 17,3Hz, 1H), 3,51 (d, J = 17,3Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H).
266 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	544,1	¹ H NMR (500MHz, MeOD) d 7,50 (dd, J = 12,7, 2,5Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,7Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,2Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,74 (d, J = 17,8Hz, 1H), 3,68 (d, J = 17,8Hz, 1H), 2,52-2,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H).

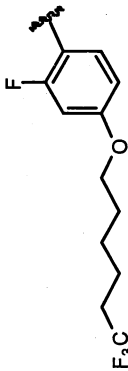
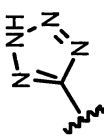
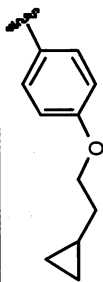
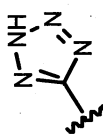
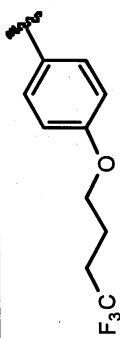
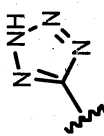
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
267 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	526,2	
268 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	544,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,58 (s, 1H), 7,59 (t, J = 9,2Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0Hz, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,1Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,81 (d, J = 17,7Hz, 1H), 3,73 (d, J = 17,8Hz, 1H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,78 (m, 2H).
269 Chất đồng phân S		CF ₃	H	CN	R ¹³ = CH ₃	483,2	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,9Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,71 (d, J = 16,9Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,9Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H).
270 R-chất đồng		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	554,1	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,30 (d, J =

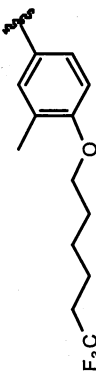
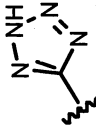
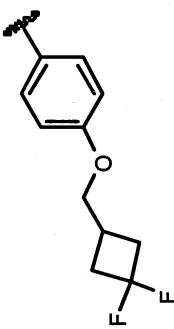
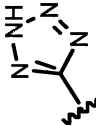
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
phân							9,0Hz, 2H), 6,98-6,88 (m, 4H), 4,02 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 3,44 (d, <i>J</i> = 16,7Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H).
271 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃	594,1	¹ H NMR (500MHz, 1:1 MeOD/CDCl ₃), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1Hz, 4H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,35 (d, <i>J</i> = 10,7Hz, 2H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 2H).
272 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	540,3	
273 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	608,2	1,98-2,11 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,49 (m, 2H), 3,71-3,47 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,20-4,02 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i>

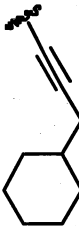
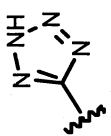
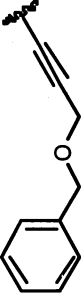
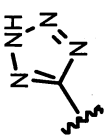
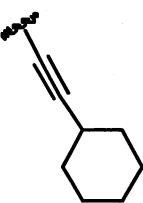
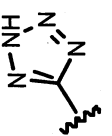
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							8,6Hz, 1H), 6,85-6,67 (m, 2H), 4,05 (d, <i>J</i> = 18,0Hz, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 6,4Hz, 2H), 3,76 (d, <i>J</i> = 17,9Hz, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 4H).
277 Chất đồng phân S		CF ₃	H			567,1	¹ H NMR (500MHz, 1:1 CDCl ₃ :MeOD) δ 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,9Hz, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,9Hz, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 2,49 (d, <i>J</i> = 6,9Hz, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,13-1,97 (m, 2H), 0,97 - 0,82 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,16 (q, <i>J</i> = 5,0Hz, 2H).
278 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	558,2	¹ H NMR (500MHz, 1:1 CDCl ₃ :MeOD) δ 7,43 (t, <i>J</i> = 9,17Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,93Hz, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,93Hz, 2H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 2,48, 8,92Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 2,23, 14,61Hz, 1H), 3,99 (t, <i>J</i> = 5,95Hz,

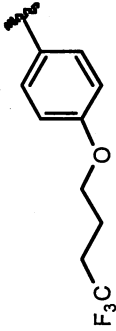
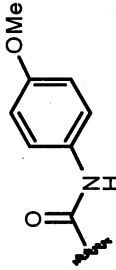
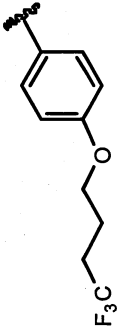
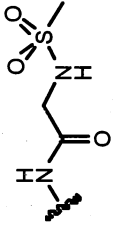
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 17,83Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,83Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H).
279 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	573,2	7,79 (br. s., 1H), 7,46-7,38 (m, 7H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 6,69 (br. s., 1H), 5,07 (s, 2H), 3,82 (br. s., 2H), 3,63 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,37 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
280 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂	630,2	
281 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	582,2	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 8,92Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,42Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,93Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,92Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,59 (d, <i>J</i> = 17,83Hz, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 17,34Hz, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 2H).

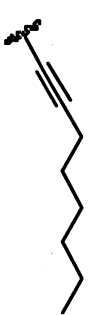
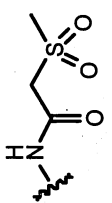
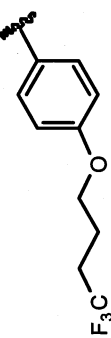
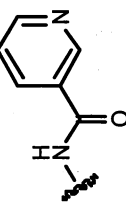
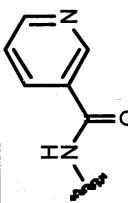
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R ¹¹ .R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
282 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	651,2	¹ H NMR (500MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,9Hz, 4H), 6,93 (d, J = 8,9Hz, 2H), 4,33 (br. s., 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,33 (s, 5H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,22 (d, J = 1,5Hz, 6H).
283 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	602,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (s, 1H), 7,56 (t, J = 9,3Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,6Hz, 4H), 6,81 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 17,3Hz, 1H), 3,69 (d, J = 17,7Hz, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 4H), 1,29 (t, J = 6,9Hz, 3H).

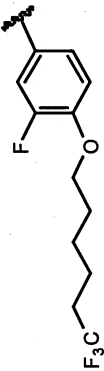
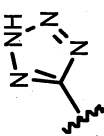
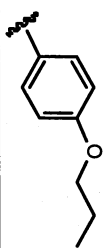
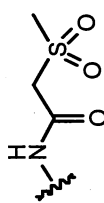
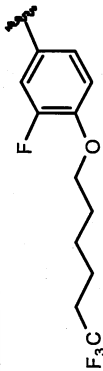
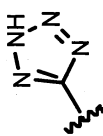
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
284 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃	640,1	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,36 (w, 1H), 7,59 (t, J = 9,3Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,07-6,74 (m, 4H), 4,03 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,76 (d, J = 17,4Hz, 1H), 3,70 (d, J = 17,7Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 23,3, 11,7Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,545-1,60 (m, 4H).
285 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	484,1	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,58 - 9,48 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,63 (q, J = 6,6Hz, 2H), 1,35-1,08 (m, 1H), 0,94-0,77 (m, 1H), 0,51 - 0,38 (m, 2H), 0,16 - 0,06 (m, 2H)
286 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = F R ¹³ = CH ₃	544,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 7,62 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,98 (t, J = 7,98Hz, 1H),

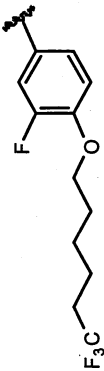
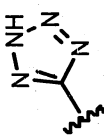
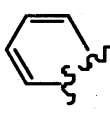
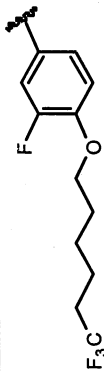
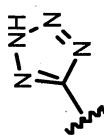
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
							6,93 (d, J = 11,55Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,93Hz, 2H), 3,68 (d, J = 18,16Hz, 1H), 3,62 (d, J = 17,88Hz, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).
287 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	568,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,80Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,98Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,80Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,25Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,19Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,71- 1,80 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 4H).
288 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	520,0	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,1Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,1Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,98 (d, J = 17,6Hz, 1H), 3,62 (d, J = 17,3Hz, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,31- 2,23 (m, 1H), 1,94-1,79

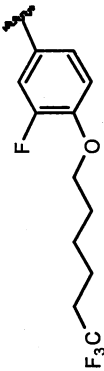
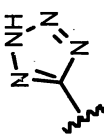
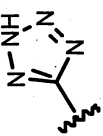
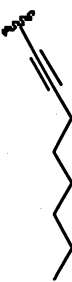
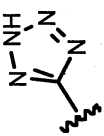
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
289 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	444,1	(m, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,39 (AB là vạch bốn, <i>J</i> = 18,7Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (d, <i>J</i> = 6,6Hz, 2H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,29 - 0,88 (m, 5H).
290 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	468,1	7,36-7,27 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 4,57 (AB là vạch bốn, <i>J</i> = 11,7Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (AB là vạch bốn, <i>J</i> = 18,9Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).
291 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	430,1	7,19 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,38 (AB là vạch bốn, <i>J</i> = 18,9Hz, 2H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 5,9, 2,4Hz, 2H), 1,54-1,40 (m, <i>J</i> = 12,5, 8,9, 8,9, 8,9Hz, 3H), 1,38-1,28 (m, 3H).

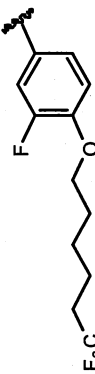
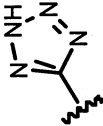
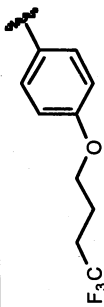
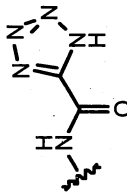
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
phân S							8,9Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,29 (t, J = 7,4Hz, 2H), 1,69 (dt, J = 13,5, 6,9Hz, 1H), 1,45 (q, J = 7,4Hz, 2H), 0,91 (dd, J = 6,9, 2,0Hz, 6H).
296 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = F R ¹³ = CH ₃	625,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), 7,55 (d, J = 8,80Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9,08Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, J = 11,83Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,70Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,08Hz, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).
297 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	608,1	7,43 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,03 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,72 (br. s., 2H), 3,62 (d, J = 17,6Hz, 1H), 3,38 (d, J = 17,8Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 3H), 2,40-2,24 (m, 5H), 2,12-2,02 (m, 2H)

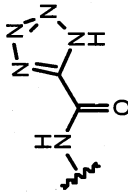
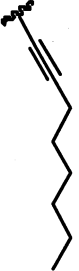
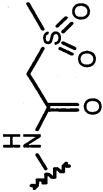
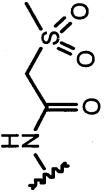
Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
298 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	499,1	7,74 (br. s., 1H), 7,26-7,20 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,29 (ABq, J = 17,6Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (t, J = 7,0Hz, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 6H), 0,89 (t, J = 6,8Hz, 3H)
299 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	578,1	9,08 (br. s., 1H), 8,77 (d, J = 4,2Hz, 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,46 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,19-7,11 (m, 4H), 6,95 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,04 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,66 (d, J = 17,6Hz, 1H), 3,43 (d, J = 17,4Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 2H).
300 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	484,2	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 9,00 (br. s., 1H), 8,79 (dd, J = 5,3, 1,3Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 5,4Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 5H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,48-1,38

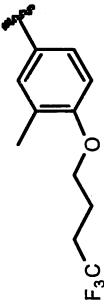
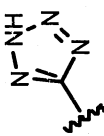
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃)
301 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂	624,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 13,0, 2,0Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,4Hz, 1H), 7,46 - 6,88 (m, 6H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6,3Hz, 2H), 3,77 (d, <i>J</i> = 17,9Hz, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> = 17,9Hz, 1H), 2,36-2,08 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,67-1,34 (m, 4H).
302 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	525,0	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,66 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,43 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,79 (sxt, <i>J</i> = 7,0Hz, 2H), 1,04 (t, <i>J</i> = 7,4Hz, 3H).
303 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	572,3	

Ví dụ	R1	R2	R ³ = R ⁴	R6	R11-R15	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
304 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 	608,3	¹ HNMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,57 (br. s., 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 7,84, 13,34Hz, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 12,93Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,94Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 7,70Hz, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,19Hz, 2H), 3,79-3,92 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 4H).
305 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ OCH ₂ CH ₃	602,3	¹ HNMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,38-9,54 (m, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 13,20Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,80Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 8,80Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,33Hz, 2H), 3,98 (q, <i>J</i> = 6,88Hz, 2H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,77 (quin, <i>J</i> = 6,81Hz, 2H), 1,46-1,61 (m, 4H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,02Hz, 3H).

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
306 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃	640,2	¹ HNMR (500MHz, DMSO-d ₆) , 9,56 (br. s., 1H), 7,65 (d, J = 12,93Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,80Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,03 (d, J = 7,98Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,33Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,61 (q, J = 11,55Hz, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 1,78 (quin, J = 6,74Hz, 2H), 1,44-1,61 (m, 4H)
307 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂	484,1	7,19 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,78 (br. s., 1H), 6,56 (t, J = 73,1Hz, 1H), 3,37 (AB là vạch bốn, J = 18,9Hz, 2H), 2,24 (t, J = 7,0Hz, 2H), 1,52 (quin, J = 7,3Hz, 2H), 1,41-1,21 (m, 6H), 0,87 (t, J = 6,8Hz, 3H).
308 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ CH ₃	462,1	7,10 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,37 (AB là vạch bốn, J = 18,9Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,2Hz,

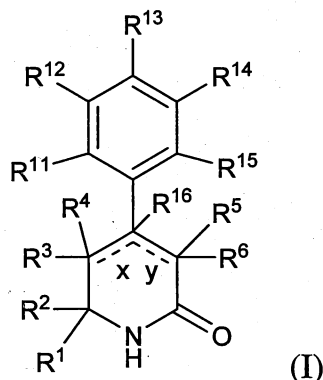
Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ ..R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
							2H), 1,51 (quin, <i>J</i> = 7,3Hz, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> = 7,0Hz, 3H), 1,39-1,22 (m, 6H), 0,87 (t, <i>J</i> = 6,6Hz, 3H).
309 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 	612,1	¹ HNMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), 9,52 (br. s., 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 13,20Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,94Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,98Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 7,98Hz, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,19Hz, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,77 (quin, <i>J</i> = 6,74Hz, 2H), 1,67 (br. s., 4H), 1,44-1,61 (m, 4H).
310 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	569,0	¹ HNMR (400MHz, MeOD) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,0Hz, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,2Hz, 2H), 3,73 (d, <i>J</i> = 17,2Hz, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> = 16,9Hz, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H).

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ , R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
311 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	475,1	¹ HNMR (400MHz, MeOD) δ 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,9Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 5H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,3Hz, 2H), 1,42 (br. s., 2H), 1,34-1,25 (m, 4H), 0,92 - 0,86 (m, 3H).
312 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ OCH ₂ CH ₃	529,4	7,73 (br. s., 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> = 7,0Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,30, 3,28 (ABq, <i>J</i> = 18,3Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,23 (t, <i>J</i> = 7,0Hz, 2H), 1,52 (quin, <i>J</i> = 7,3Hz, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 6,9Hz, 3H), 1,41-1,22 (m, 7H), 0,89 (t, <i>J</i> = 6,9Hz, 2H).
313 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂	551,0	7,85 (br. s., 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,6Hz, 2H), 6,55 (t, <i>J</i> = 72,4Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,30, 3,28 (ABq, <i>J</i> = 17,8Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,24 (t, <i>J</i> = 7,0Hz, 2H), 1,52 (dt, <i>J</i> = 14,6, 7,2Hz, 2H), 1,43-

Ví dụ	R ¹	R ²	R ³ = R ⁴	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵	[M+H]	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)
314 Chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃	540,3	1,23 (m, 6H), 0,89 (t, J = 6,8Hz, 3H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

--- biểu thị liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

x và y có thể cả hai là liên kết đơn; khi x là liên kết đôi, thì y là liên kết đơn và R⁴ và R¹⁶ không có mặt; khi y là liên kết đôi, thì x là liên kết đơn và R⁵ và R¹⁶ không có mặt;

R¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: -CONH(C₄₋₁₈ alkyl), -CONHC₂₋₈ haloalkyl, -CONH(CH₂)₁₋₈Ph, -CONHCH₂COC₂₋₈ alkyl,

-(CH₂)_m-(vòng cacbon có 3 đến 10 nguyên tử cacbon được thế bằng 0-2 R^b và 0-2 R^g), -(CH₂)_m-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e, O và S; trong đó heteroaryl này được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), và mạch C₁₋₁₂ hydrocacbon được thế bằng 0-3 R^a; trong đó mạch hydrocacbon này có thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no hoặc không no;

R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C₁₋₄ alkyl, C₃₋₄ xycloalkyl, và C₁₋₄ haloalkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, C₁₋₄ alkyl và CN;

R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, và C₁₋₄ alkyl;

khi x là liên kết đơn, R^3 và R^4 có thể kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl, NO_2 , R^c ,

$-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, NH_2 , $-CONH(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $-NHCOX_1SO_2R^j$,

$-NHCOCH_2PO(OEt)_2$, $-NHCOCOR^j$, $-NHCOCH(OH)R^j$, $-NHCOCH_2COR^j$,

$-NHCONHR^j$, và $-OCONR^fR^j$;

X độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: O, S, NH, CONH, và NHCO;

X_1 độc lập là mạch C_{1-4} hydrocacbon tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl hoặc C_{3-4} xycloalkyl;

khi y là liên kết đơn, R^5 và R^6 có thể kết hợp với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4}

alkyl được thế bằng 0-2 R^i , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy,

$-(CH_2)_m-C_{3-6}$ xycloalkyl, CN, NR^fR^j , OR^j , SR^j , $NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$,

$NHSO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, và vòng cacbon có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon

và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S;

theo cách khác, R^{11} và R^{12} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S;

theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S;

R^{16} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkyl;

R^a , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C_{1-6} alkoxy,

C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_n-(X)_t-(CH_2)_mR^c$, và

$-(CH_2)_n-(CH_2O)_m-(CH_2)_nR^f$;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{1-10} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{1-10} haloalkylthio, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{4-20}\text{H}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(C_{1-6} \text{ alkyl})$, R^c , $-(\text{CH}_2)_n-(X)_t-(\text{CH}_2)_mR^c$, và $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_nR^f$;

R^c , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d , C_{3-6} xycloalkenyl được thế bằng 0-2 R^d , $-(\text{CH}_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S; trong đó dị vòng này được thế bằng 0-2 R^d ;

R^d , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, tetrazolyl, OBn và phenyl được thế bằng 0-2 R^h ;

R^e , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} haloalkyl, benzyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, $\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$ và COBn;

R^f , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkyl;

R^g , R^h và R^i , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^j , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkyl, C_{3-4} xycloalkyl và phenyl;

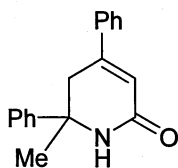
n , mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0 hoặc 1;

m , mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4

s , mỗi khi có mặt, độc lập là 1, 2, hoặc 3; và

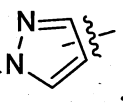
t , mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0 hoặc 1;

với điều kiện không bao gồm hợp chất dưới đây:



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-\text{CONHC}_{4-18}$ alkyl, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}$ Ph, C_{1-12} alkyl được thế bằng 0-2 R^a , C_{1-12} alkenyl được thế bằng 0-2 R^a , C_{1-12} alkynyl được thế bằng 0-2 R^a , $-(\text{CH}_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), $-(\text{CH}_2)_m$ -(C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng 0-1 R^b), và $-(\text{CH}_2)_m$ -(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g), trong đó

heteroaryl này được chọn trong số: pyridyl, oxazolyl, thiazolyl và R^e -.

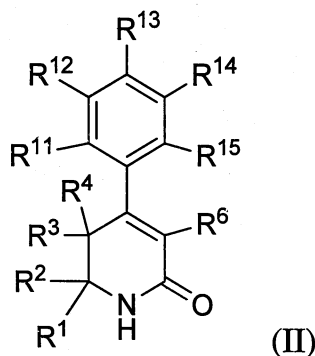
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó:

R^{11} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-4} alkyl và halo;

R^{12} và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy; và

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 R^i , C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $-(\text{CH}_2)_m$ - C_{3-4} xycloalkyl, CN, NR^fR^j , SR^j , $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), và vòng cacbon có 4 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức (II):



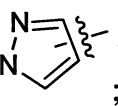
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng hoặc solvat của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl,

$-\text{CONHC}_{4-18}$ alkyl, $-\text{CONHC}_{2-8}$ haloalkyl, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}$ Ph,

$-(\text{CH}_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 1 R^b và 0-2 R^g), và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được thế bằng 0-1 R^b và 0-2 R^g , trong đó heteroaryl này được chọn trong số:

pyridyl, oxazolyl, thiazolyl và R^e - ;

R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH_2 , $-\text{CONH}(C_{1-6}$ alkyl), R^c ,

$-(\text{CH}_2)_n$ -(X) $_t$ -(CH_2) $_m$ R^c , $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{SO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHCOCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$,

$-\text{NHCOCO}(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHCOCH}(\text{OH})(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHCOCH}_2\text{CO}(C_{1-4}$

alkyl), $-\text{NHCONH}(C_{1-4}$ alkyl), và $-\text{OCONH}(C_{1-4}$ alkyl);

R^{11} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-4} alkyl và halo;

R^{12} và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy;

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1

C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $-(\text{CH}_2)_m$ - C_{3-4}

xycloalkyl, CN, $\text{N}(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $\text{NHCO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $\text{NHSO}_2(C_{1-4}$ alkyl),

pyrazolyl, và morpholinyl;

theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, NR^e , O, và S;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, C_{1-8} alkyl,

C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{O}(C_{1-6}$ alkyl), $\text{N}(C_{1-4}$

alkyl) $_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{6-20}\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_m(C_{3-6}$ xycloalkyl), $-(\text{CH}_2)_m(C_{4-6}$

xycloalkenyl), $-\text{O}(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, 4- C_{1-4} alkoxy-Ph, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ph}$, morpholinyl, pyridyl, 2- C_{1-4} alkoxy-pyridin 5-yl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và $-\text{O}$ -pyrimidinyl;

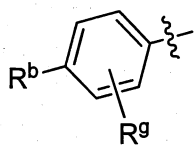
R^g , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

m , mỗi khi có mặt, độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và

s , mỗi khi có mặt, độc lập bằng 1, 2, hoặc 3.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, $-\text{CONHC}_{4-18}$ alkyl,



$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{Ph}$, và

R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$,

$-\text{NHCOCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, R^c , OR^c , $-\text{CONHR}^c$, và $-\text{NHCOR}^c$;

R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} alkoxy;

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-4} \text{ xycloalkyl}$, CN, $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, pyrazolyl, và morpholinyl;

theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng no có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử oxy;

R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và C_{1-4} alkoxy;

R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, C_{1-6} alkyl,

C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-10} haloalkoxy, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$,

$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{6-20}\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{C}_{4-6} \text{ xycloalkenyl})$,

-O(CH₂)_m(C₃₋₆ xycloalkyl), phenoxy, benzoxy, morpholinyl, 2-C₁₋₄ alkoxy-pyridin 5-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và -O-pyrimidinyl; và R^c, mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C₃₋₆ xycloalkyl được thế bằng 0-2 R^d, -(CH₂)_m-(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và heteroaryl được chọn trong số: oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, và pyrazinyl; trong đó heteroaryl này được thế bằng 0-2 R^d.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: CF₃ và Me;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H và F;

R⁶ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: NH₂, -CONHMe, OPh,

-CONH(xyclopropyl), -CONH(xyclobutyl), -CONH(xyclopentyl),

-CONH(xyclohexyl), -CONHPh, -CONH(4-F-Ph), -CONH(2-Cl-Ph),

-CONH(4-Cl-Ph), -CONH(4-Me-Ph), -CONH(4-OH-Ph), -CONH(3-OMe-Ph),

-CONH(4-OMe-Ph), -CONH(4-CF₃-Ph), -CONH(4-OCF₃-Ph),

-CONH(1-Me-pyrazol-3-yl), -CONH(4-(1*H*-tetrazol-2-yl)-Ph), -CONH(4-(2*H*-

tetrazol-5-yl)-Ph), -CONH(3-F-4-Me-Ph), -CONH(3-F-4-OMe-Ph),

-CONH(CH₂)₂Ph, -CONH(5-OMe-pyrid-2-yl), -CONH(6-OMe-pyrid-3-yl),

-CONH(5-OMe-pyrazin-2-yl), -CONH(6-OMe-pyridazin 3-yl),

-NHCO(CH₂)SO₂Me, -NHCOPh, -NHCO(2-Me-Ph), -NHCO(3-Me-Ph),

-NHCO(4-Me-Ph), -NHCO(2-Cl-Ph), -NHCO(3-Cl-Ph), -NHCO(2-Cl-4-F-Ph),

-NHCO(2-Cl-5-F-Ph), -NHCO(isoxazol-5-yl), -NHCO(3-Me-isoxazol-5-yl),

-NHCO(4-Me-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-OMe-isoxazol-5-yl),

-NHCO(3-Br-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-(2-Cl-Ph)-isoxazol-5-yl),

-NHCO(3-(3-F-Ph)-isoxazol-5-yl), -NHCO(3-OBn-isoxazol-5-yl), 1*H*-imidazol

1-yl, -NHCO(5-Me-1,3,4-oxadiazol 2-yl), -NHCO(1-Me-1,2,3-triazol-4-yl),

-NHCO(6-OMe-pyrid-3-yl), -NHCO(6-Cl-pyridazin 3-yl), 5-CF₃-1,3,4-oxadiazol

2-yl, 1*H*-tetrazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-3-yl, và 2*H*-tetrazol-5-yl;

R^{11} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, Me, F, và Cl;

R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, Me và OMe;

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, F, Cl, Br, Me, OMe, OEt, CH_2OMe , CF_3 , CH_2CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , CN, $N(Me)_2$, xyclopropyl và xyclopropylmetyl;

theo cách khác, R^{12} và R^{13} , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, kết hợp để tạo ra vòng cacbon có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng dị vòng no có 5 đến 6 cạnh bao gồm: nguyên tử cacbon và 1-2 nguyên tử oxy;

R^{14} là H;

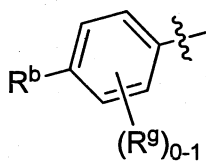
R^b , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: n-pentyl, metoxy, n-butoxy, i-butoxy, i-pentoxo, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$,

$-CONH(CH_2)_{6-20}H$, xyclopropyl, xyclopent-1-en-1-yl, xyclohex-1-en-1-yl,

$-O(CH_2)_2$ (xyclopentyl), phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và -O-pyrimidin-2-yl; và

R^g là F.

8. Hợp chất theo điểm 4 hoặc điểm 5, trong đó:



R^1 là

R^2 độc lập được chọn trong số CF_3 và CH_3 ;

R^6 độc lập được chọn trong số: R^c , $-CONHR^c$, $-NHCOR^c$, và $-NHCOCH_2SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

R^b độc lập được chọn trong số: $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$,

$-CONH(CH_2)_{6-20}H$, xyclopent-1-en-1-yl, xyclohex-1-en-1-yl,

$-O(CH_2)_2$ (xyclopentyl), phenoxy, benzoxy, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl và -O-pyrimidin-2-yl;

R^c , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: $-(CH_2)_m$ -(phenyl được thế bằng 0-3 R^d), và heteroaryl được chọn trong số: oxazolyl, isoxazolyl,

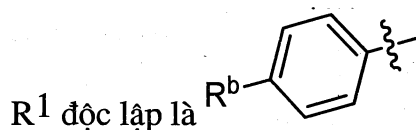
pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, và pyrazinyl; trong đó heteroaryl này được thế bằng 0-2 R^d ; và

R^d , mỗi khi có mặt, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, tetrazolyl và OBn.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc 8, trong đó:

R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halo, C_{1-4} alkyl được thế bằng 0-1 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, CN hoặc C_{3-4} cycloalkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 8 hoặc 9 trong đó:



11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó:

R^b độc lập được chọn trong số: $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$, và $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

R^6 độc lập là heteroaryl chứa ni tơ có 5 cạnh.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó:

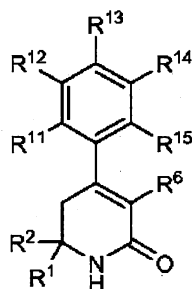
R^6 độc lập là: 1*H*-imidazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-1-yl, 1*H*-tetrazol-3-yl, hoặc 2*H*-tetrazol-5-yl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn trong số:

3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on;

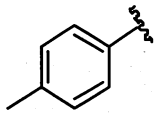
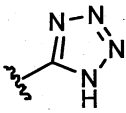
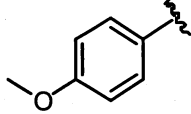
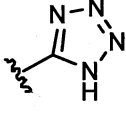
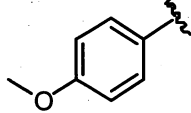
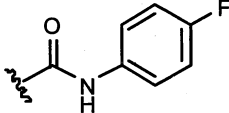
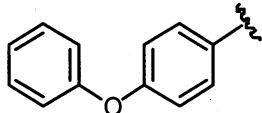
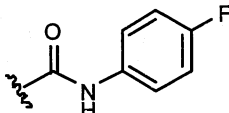
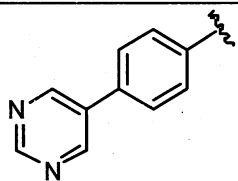
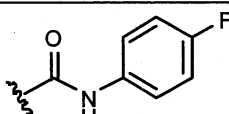
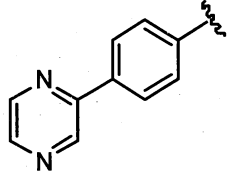
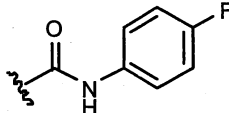
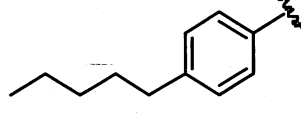
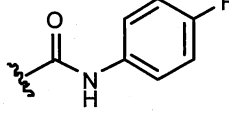
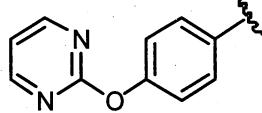
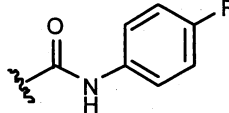
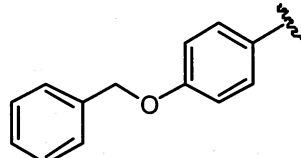
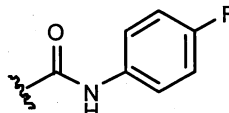
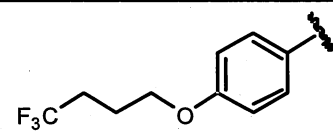
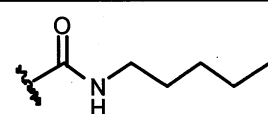
(*S*)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-on;

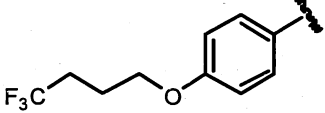
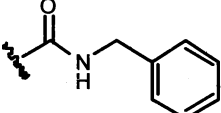
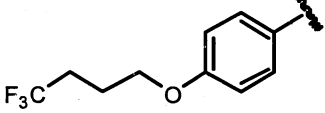
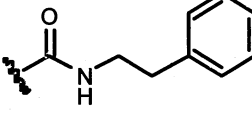
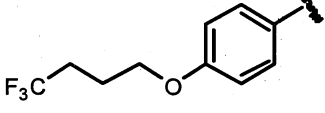
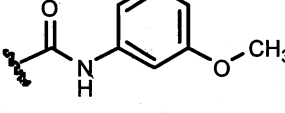
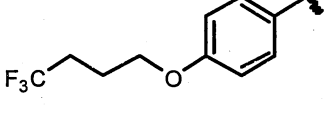
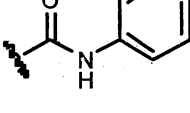
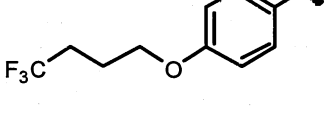
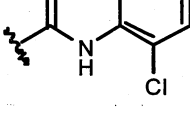
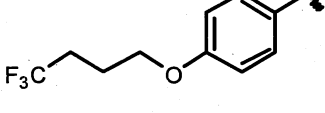
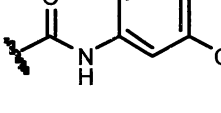
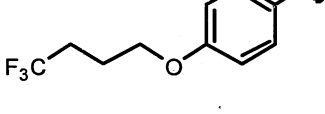
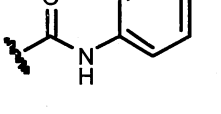
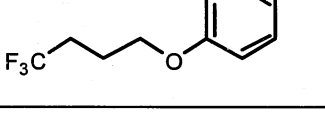
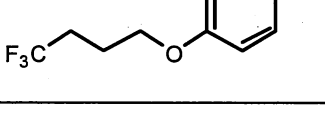
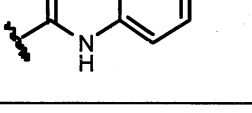
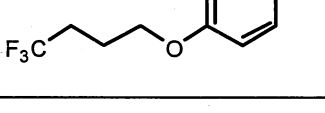
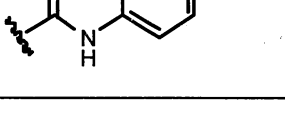
(R)-3-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
N-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-carboxamit;
 (R)-*N*-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-carboxamit;
 (S)-*N*-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-carboxamit;
 (S)-3-(2*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(6,6,6-triflorohexyloxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
 3-(2-etyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
 4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-3-(5-(triflorometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
 6-metyl-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-/V-(4-(trifluoromethoxy)-phenyl)-1,2,5,6-tetrahiđropyridin-3-carboxamit;
 3-(2*H*-tetrazol-5-yl)-4-*p*-tolyl-6-(triflorometyl)-6-(1-(5,5,5-trifloropentyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
 3-nitro-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihiđropyridin-2(1*H*)-on;
N-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-4-*p*-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)piperidin-3-carboxamit;
 hợp chất có công thức (Ha):

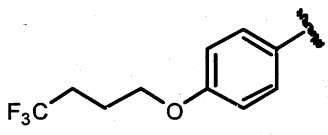
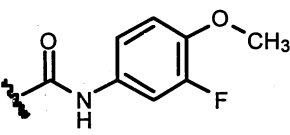
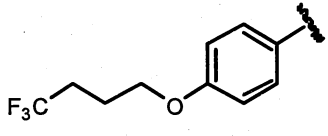
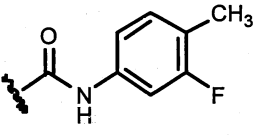
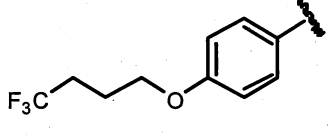
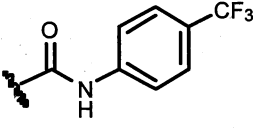
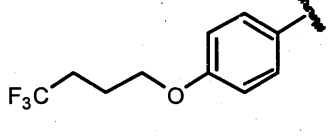
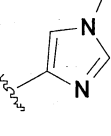
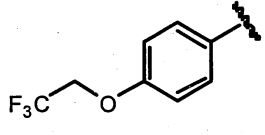
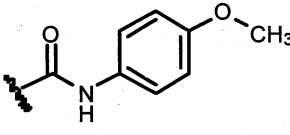
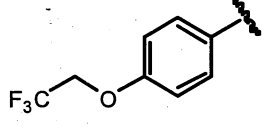
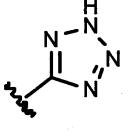
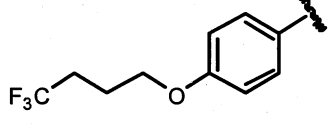
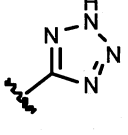
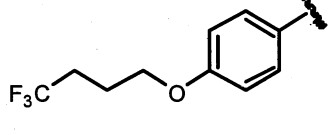
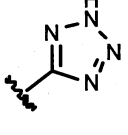
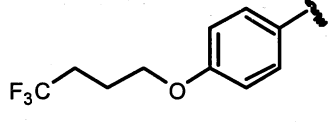
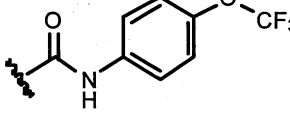


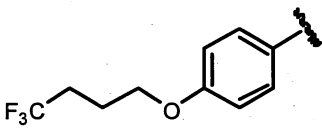
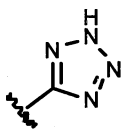
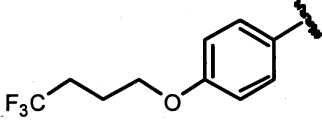
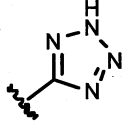
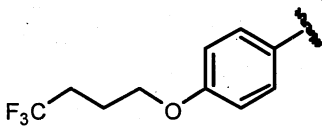
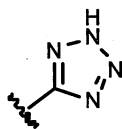
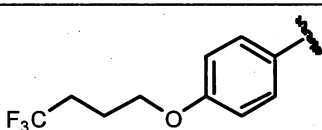
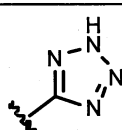
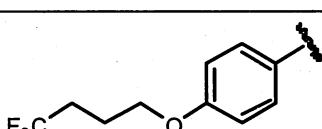
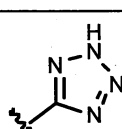
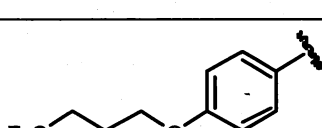
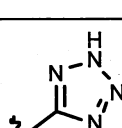
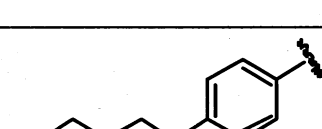
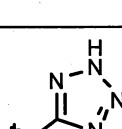
(IIa)

trong đó R¹, R² và R⁶ là các phân tử thế nêu trong bảng sau, và trong đó R¹¹ đến R¹⁵ là hydro, trừ khi được chỉ rõ:

	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵
Rac		CH ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H	R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃

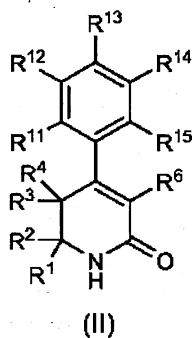
	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac chất đồng phân S		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = OCH ₂ CH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹¹ -R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃		R ¹¹ = F R ¹³ = OCH ₃
Rac		CF ₃		R ¹² = CH ₃
Rac		CF ₃		All H
Rac		CF ₃		R ¹³ = CF ₃
Rac		CF ₃		R ¹² = Cl
Rac		CF ₃		R ¹² = OCH ₃
Rac		CF ₃		R ¹³ = Cl

N⁵-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-6-oxo-4-p-tolyl-N²-(4,4,4-triflorobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2,5-dicarboxamit;

N-(4-xyanophenyl)-5,5-đifloro-2-oxo-4-p-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit;
(S)-3-amino-4-p-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-đihydropyridin-2(1H)-on;
(S)-2-methyl-N-(2-oxo-4-p-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)benzamid;

(S)-3-Phenoxy-4-p-tolyl-6-(4-(4,4,4-triflorobutoxy)phenyl)-6-(triflorometyl)-5,6-dihydropyridin-2(1N)-on; và
hợp chất có công thức (II):

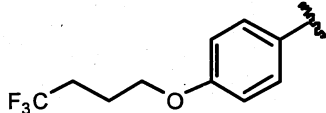
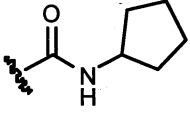
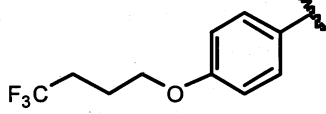
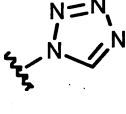
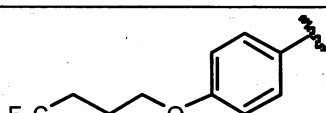
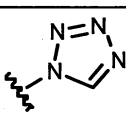
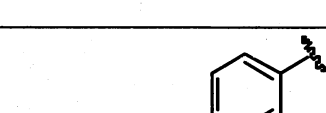
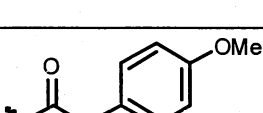
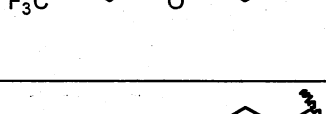
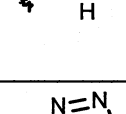
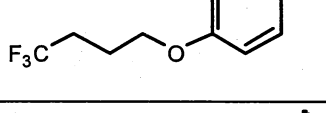
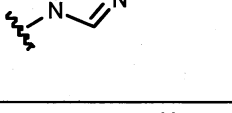
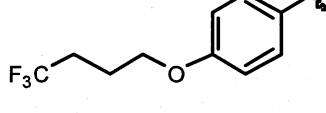
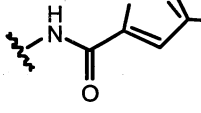
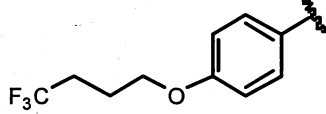
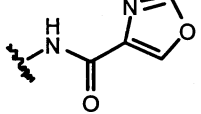
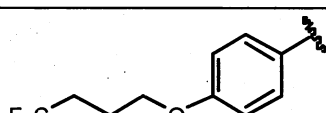
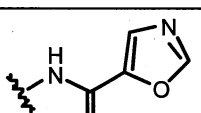
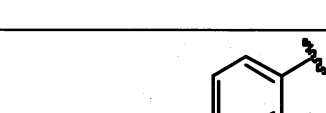
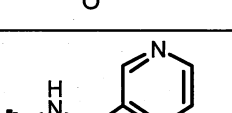
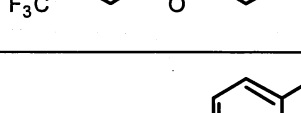
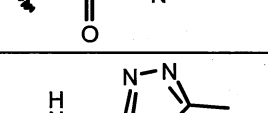


trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^6 là các phần tử thế nêu trong bảng sau, và trong đó R^1 đến R^{15} là hydro, trừ khi được chỉ rõ:

	R^1	R^2	$R^3 = R^4 = R^6$	$R^{11} - R^{15}$
chất đồng phân S		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
chất đồng phân S		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
Rac		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
chất đồng phân S		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
chất đồng phân S		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
chất đồng phân S		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$
Rac		CF_3	H	 $R^{13} = CH_3$

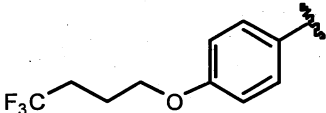
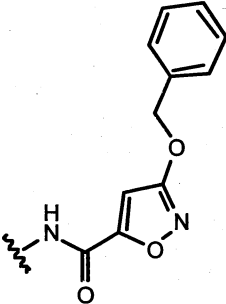
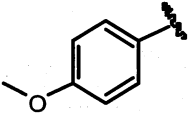
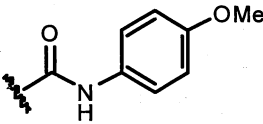
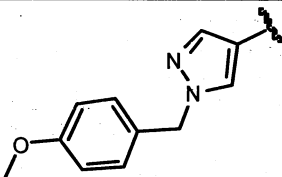
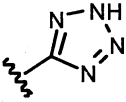
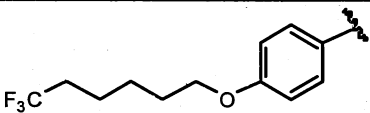
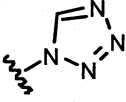
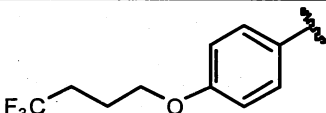
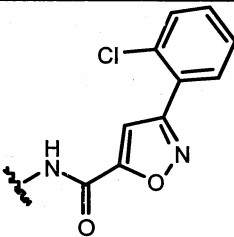
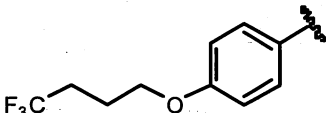
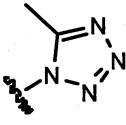
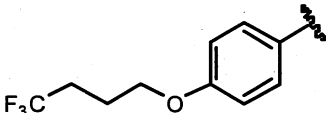
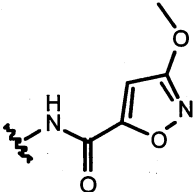
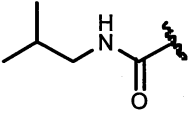
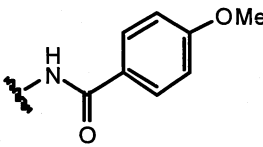
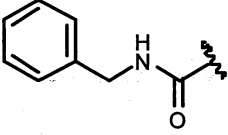
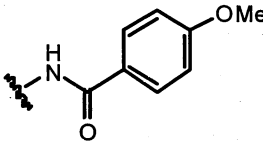
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

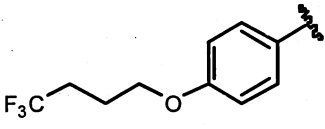
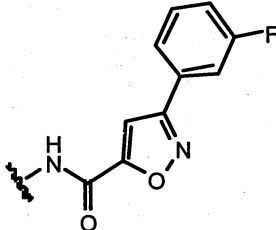
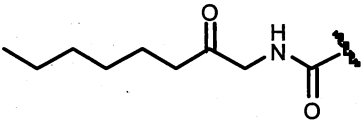
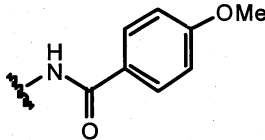
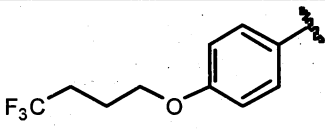
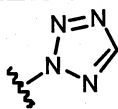
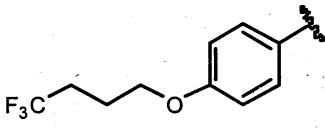
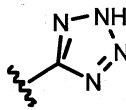
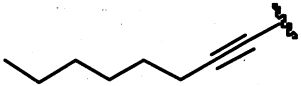
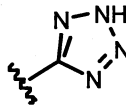
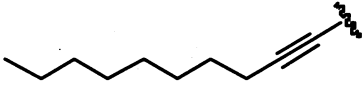
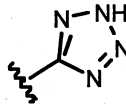
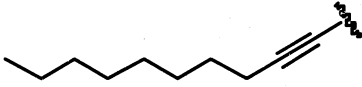
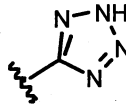
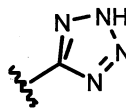
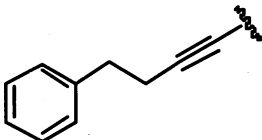
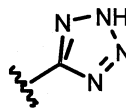
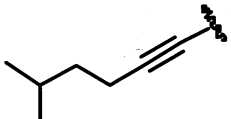
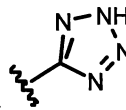
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ _ R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃

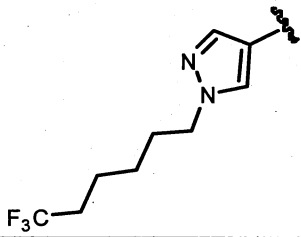
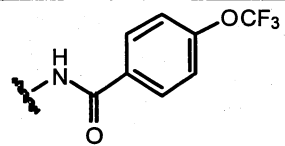
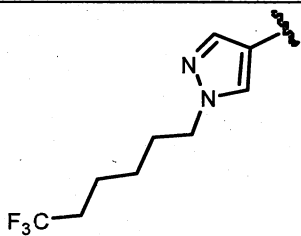
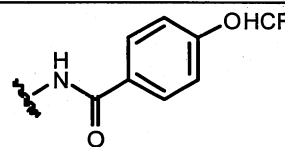
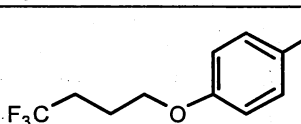
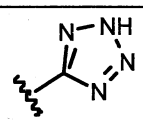
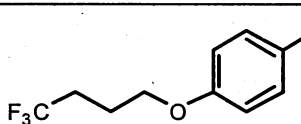
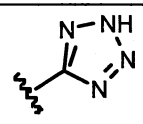
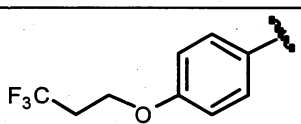
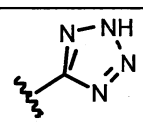
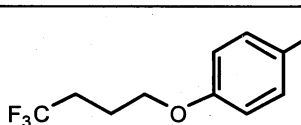
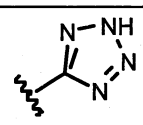
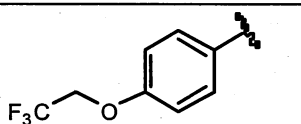
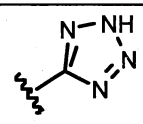
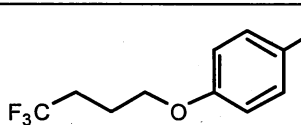
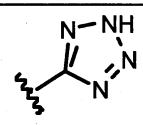
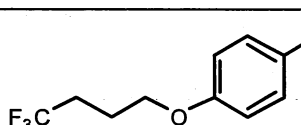
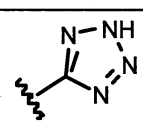
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = F R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = CH ₃ R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = CH ₃ R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OHCF ₂

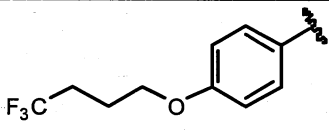
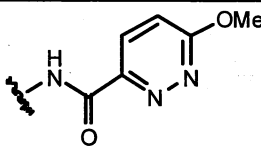
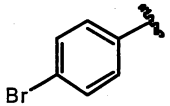
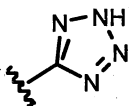
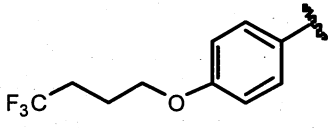
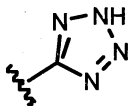
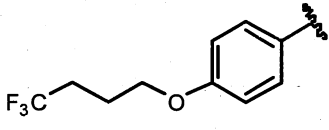
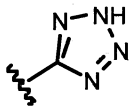
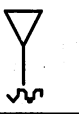
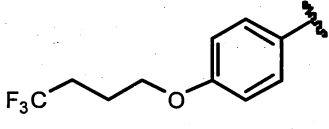
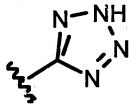
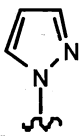
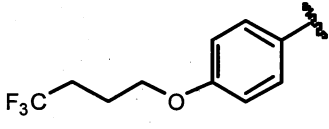
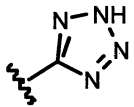
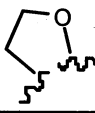
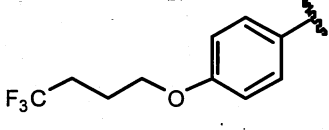
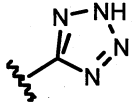
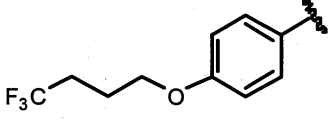
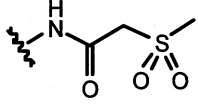
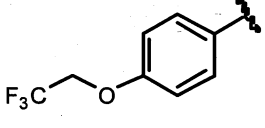
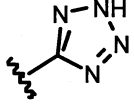
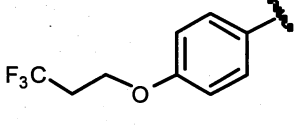
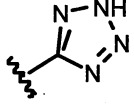
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ _ R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	F		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃

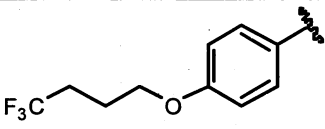
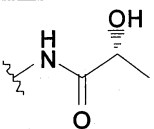
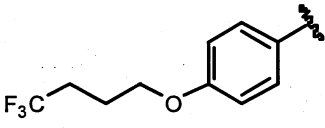
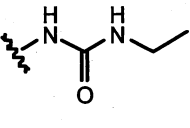
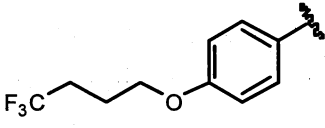
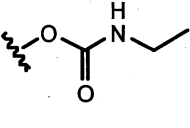
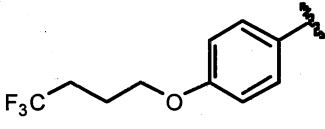
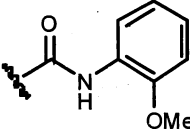
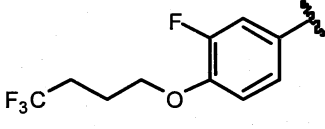
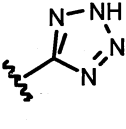
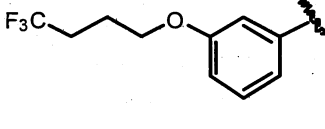
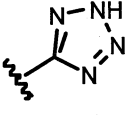
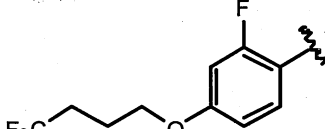
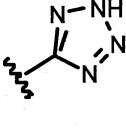
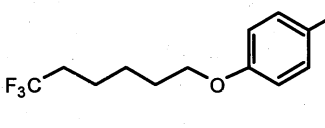
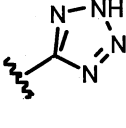
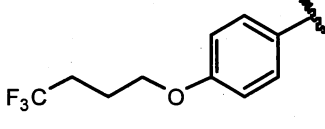
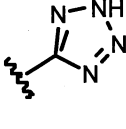
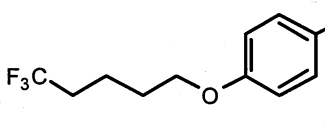
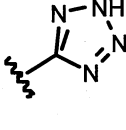
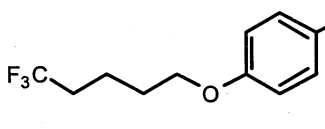
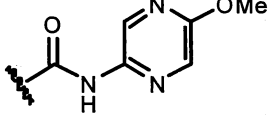
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ _ R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CH ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân R		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

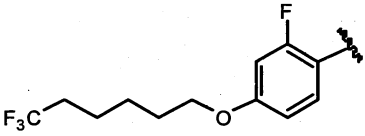
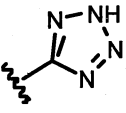
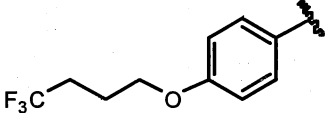
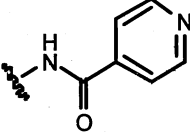
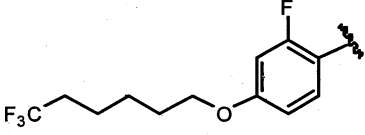
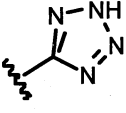
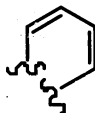
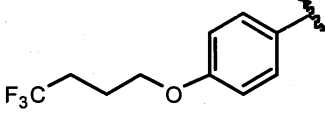
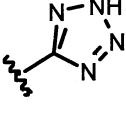
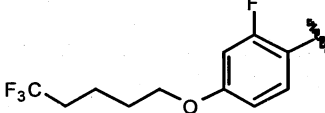
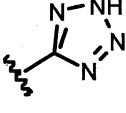
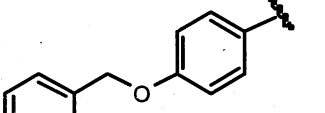
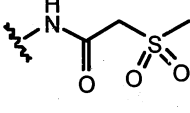
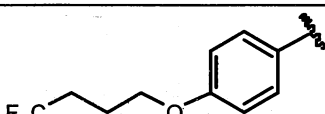
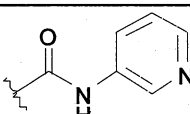
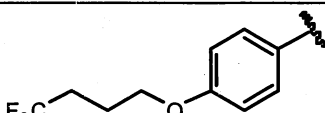
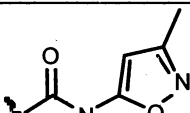
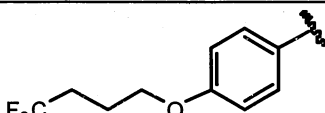
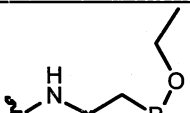
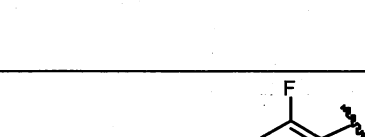
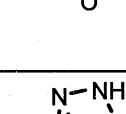
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ OC H ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² = F R ¹³ = OCH ₂ C H ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ C H ₃

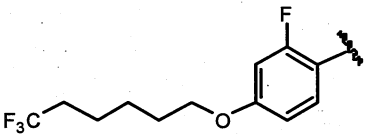
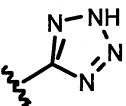
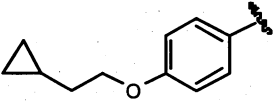
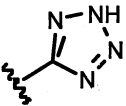
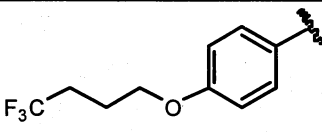
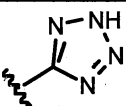
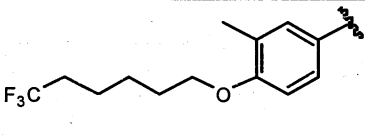
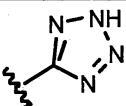
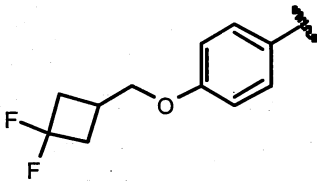
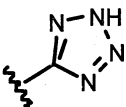
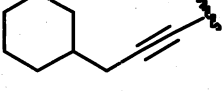
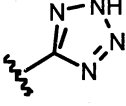
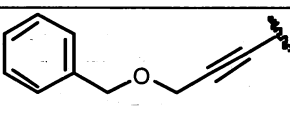
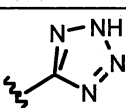
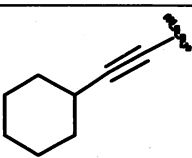
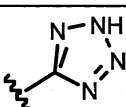
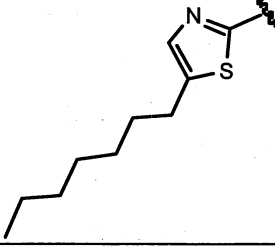
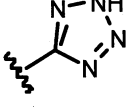
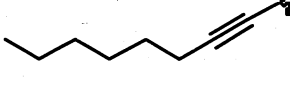
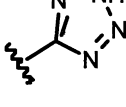
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ =
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ =
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ =
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ R ¹² = R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CHF ₂	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân R		H	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ .. R ¹⁵
S					
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = Br
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃

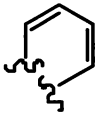
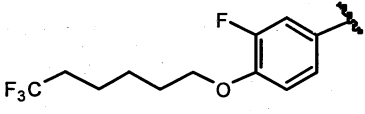
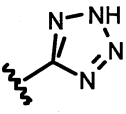
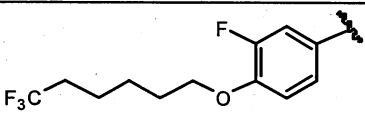
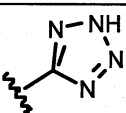
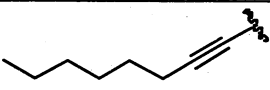
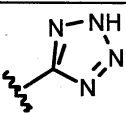
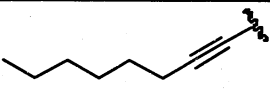
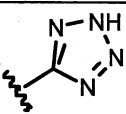
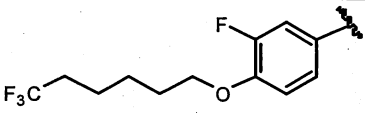
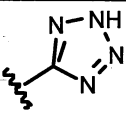
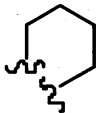
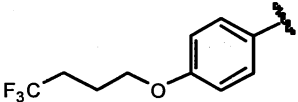
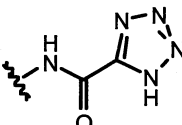
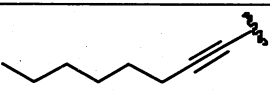
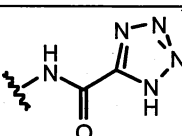
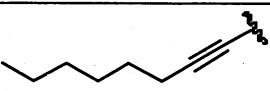
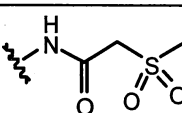
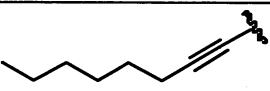
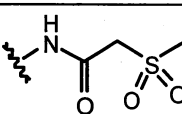
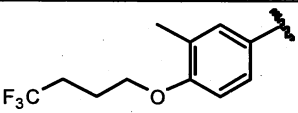
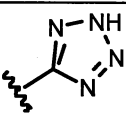
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCF ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCF ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ .. R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHCF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân R		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ .. R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ C H ₃

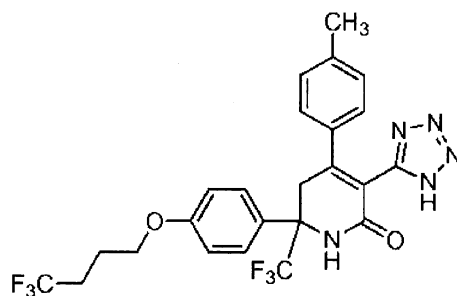
	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = F R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
Rac		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴	R ⁶	R ¹¹ _ R ¹⁵
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹¹ = F R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ =

	R ¹	R ²	R ³ R ⁴ =	R ⁶	R ¹¹ - R ¹⁵
					
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ C H ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₂ CF ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ C H ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹² R ¹³ = 
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCH ₂ C H ₃
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = OCHF ₂
chất đồng phân S		CF ₃	H		R ¹³ = CH ₃

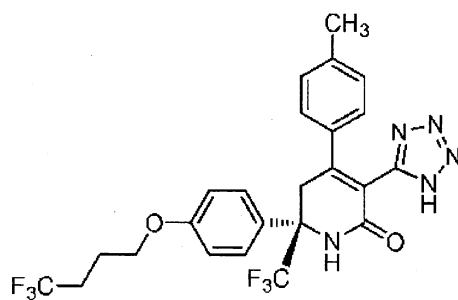
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, muối được dụng hoặc solvat của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



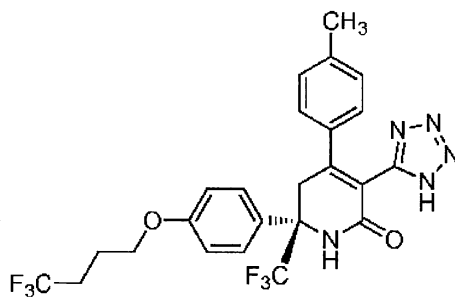
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này có công thức:



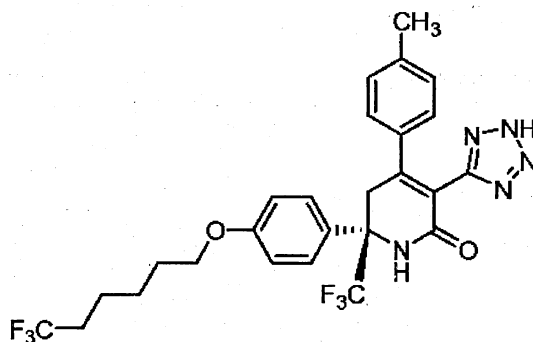
hoặc chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này có công thức:

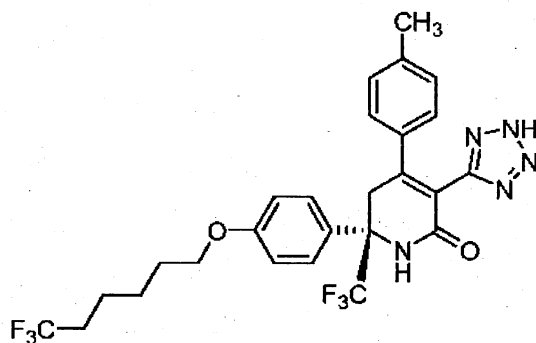


18. Muối được dụng của hợp chất theo điểm 15 hoặc điểm 16.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

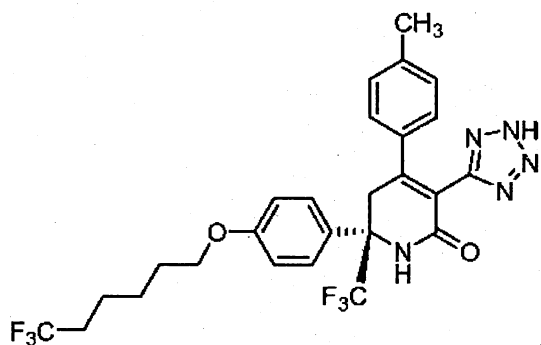


20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này có công thức:

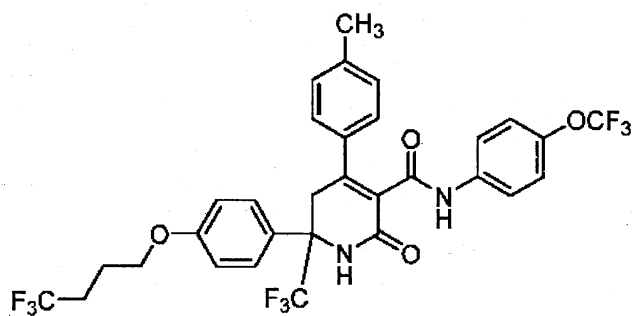


hoặc chất hồ biến, hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 19, trong đó hợp chất này có công thức:

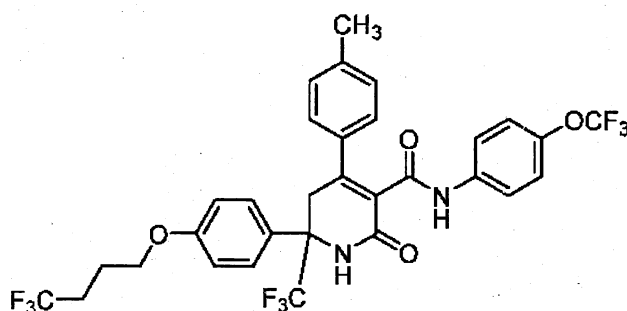


22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



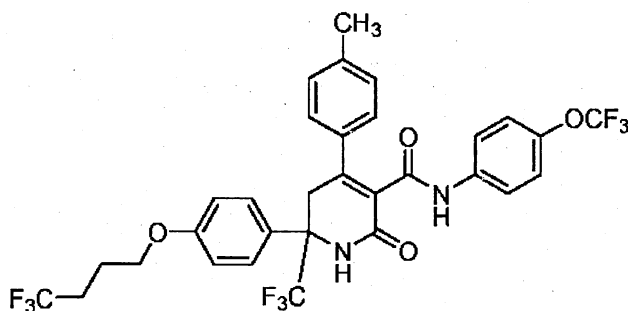
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này có công thức:

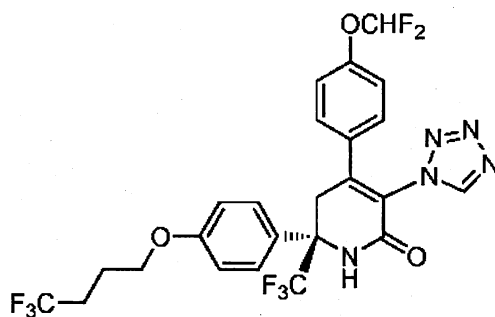


hoặc chất hồ biến, hoặc muối được dụng của nó.

24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này có công thức:

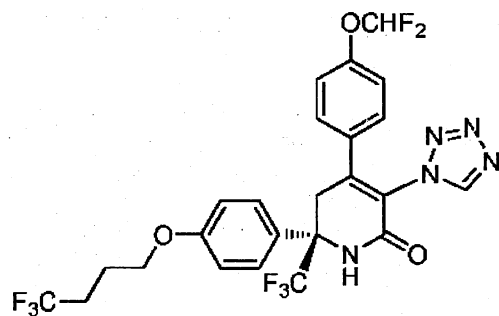


25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



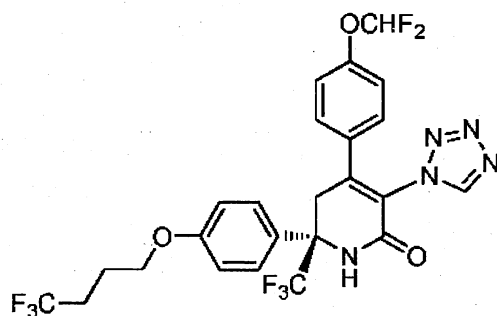
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

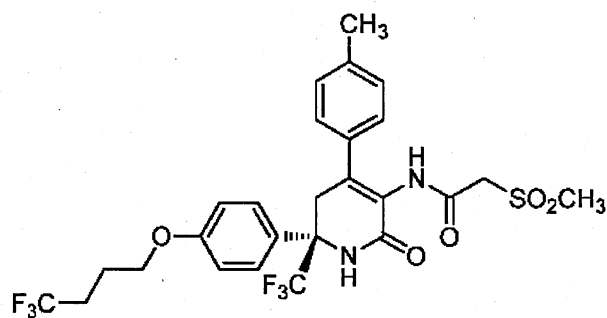


hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.

27. Hợp chất theo điểm 25, trong đó hợp chất này có công thức:

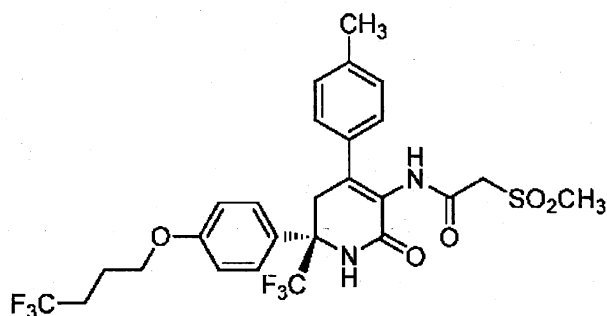


28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



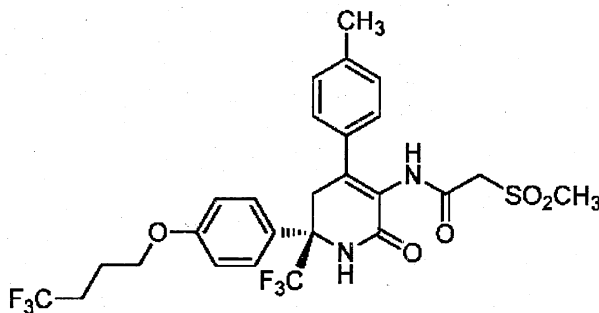
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này có công thức:



31. Dược phẩm chứa chất mang được dụng và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hồ biến, hoặc muối được dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung là chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (DPP4) được chọn trong số saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin và alogliptin.

32. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn trong số: các chất trị bệnh tiểu đường, các chất trị bệnh tăng đường huyết, các chất trị bệnh tăng insulin, các chất trị bệnh vớng mạc, các chất trị bệnh thần kinh, các chất trị bệnh thận, các chất trị bệnh xơ vữa động mạch, các chất trị bệnh thiếu máu cục bộ, các chất trị bệnh tăng huyết áp, các chất trị bệnh béo phì, các chất trị bệnh rối loạn lipid máu, các chất trị bệnh tăng lipid, các chất trị bệnh tăng triglycerit, các chất trị bệnh tăng cholesterol, các chất trị bệnh tái phát hẹp, các chất trị bệnh hạ lipid, các chất gây chán ăn, và chất ức chế sự thèm ăn.

33. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác được chọn trong số: chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV, chất ức chế nhân tố vận chuyển-2 natri-glucoza và chất ức chế 11b-HSD-1.